

DISSERTATIONS- UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

Aus der II. Medizinischen Klinik der Universität München
Direktor Professor Dr. Eberhard Buchborn

Die diagnostische Wertigkeit der TRH-Belastung bei
hypothalamisch-hypophysären Erkrankungen



Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
JUTTA GRÜNER

aus Stuttgart

1975



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter : Prof.Dr. med. P.C.Scriba

Mitberichterstatter : Prof.Dr. med. E. Buchborn

Dekan : Prof.Dr. med.W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung : 9.12.1975

Meinen Eltern

Meinen Eltern

Mein großer Dank gilt Herrn Prof.Dr.P.C.Scriba für die freundliche Überlassung des Themas und die Unterstützung, die mir bei der Entstehung dieser klinisch endokrinologischen Arbeit zukam.

Ganz besonders danke ich Frau Priv.- Doz. Dr. med. R.C. Pickardt für ihre unermüdliche Hilfe und ihre stetigen Anregungen.

Für eine stets angenehme Zusammenarbeit danke ich Herrn Dr. rer. nat. Dr. med. F. Erhardt, Herrn Dr. med. K. Horn und Herrn Dr. med. O.A. Müller.

Zu danken habe ich auch Frl. Madlener, Frl. Trimborn und Frl. I. zur Horst für die gewissenhafte Ausführung der Messungen.

Herrn Bestler und Frl. F. Haag danke ich für ihre Hilfe beim Anfertigen der Abbildungen.

Frl. L. Meer danke ich ganz besonders für ihre Freundlichkeit, die vorliegende Arbeit zu schreiben.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. <u>Einleitung</u>	1
1.1. Fragestellung	1
1.2. Topographische Beziehung zwischen Hypothalamus und Hypophysenvorderlappen	1
1.3. Funktionelle Beziehung und historische Aspekte zur Erkennung dieser Beziehung zwischen Hypothalamus und Hypophysenvorderlappen	2
2. <u>Material</u>	6
2.1. TRH	6
2.2. Substanzen zur radioimmunologischen TSH-Bestimmung	6
2.3. Aufbewahrung des Serums	7
3. <u>Methoden</u>	7
3.1. TSH-Bestimmung	7
3.1.1. Prinzip des Radioimmunoassay	7
3.1.2. Durchführung des Radioimmunoassay für TSH	7
3.2. PB ¹²⁷ J	11
3.3. T ₄ (Thyroxin)	11
3.4. T ₃ -in vitro-Test	12
3.5. Index des freien Schilddrüsenhormons	12
3.6. Thyreoglobulin-Antikörper-Titer	12
3.7. Endokrinologische Funktionstests	13
3.7.1. ACTH-Belastung	13
3.7.2. Insulinhypoglykämie-Test	13

	Seite
3.7.3. Wachstumshormon	14
3.7.3.1. Suppression der Wachstumshormonsekretion durch orale Glucosebelastung	14
3.7.4. Gonadotropine	14
3.8. Durchführung der TRH-Belastungen	15
3.8.1. Injektion von 500 µg TRH; 24-Std.-Test	15
3.8.2. Injektion von 200 µg TRH; 4-Std.-Test	15
3.8.3. TRH-Infusion	15
3.8.4. Nebenwirkungen	16
4. <u>Auswahl der Kontrollpersonen</u>	16
5. <u>Ergebnisse</u>	17
5.1. Serum-TSH-Spiegel vor und nach Stimulation durch TRH bei Kontrollpersonen	17
5.1.1. Basale TSH-Spiegel	17
5.1.2. Stimulation der TSH-Sekretion durch Injektion von TRH	17
5.1.2.1. Anstieg der TSH-Spiegel nach 500 µg TRH	17
5.1.2.2. Anstieg der TSH-Spiegel nach 200 µg TRH	21
5.2. Geschlechtsunterschiede	25
5.3. Dosisabhängigkeit	27
5.4. Normalbereiche	27
5.5. Stimulation der TSH-Sekretion bei endokrinen inaktiven und aktiven Hypophysen-Tumoren und hypothalamischen Prozessen	32
5.5.1. Beurteilung der Hypophysenvorderlappenfunktion	32
5.5.1.1. Schilddrüsenfunktion	33

	Seite
5.5.1.2. Nebennierenrindenfunktion, Stressfähigkeit	33
5.5.1.3. Wachstumshormon	34
5.5.1.4. Gonadenfunktion	34
5.5.2. Einteilung der Patienten	34
5.6. Stimulierbarkeit der TSH-Spiegel bei Patienten mit endokrin inaktiven Hypophysenvorderlappen-Tumoren (Adenomen) vor der Operation	35
5.6.1. Hypophysenvorderlappenfunktion bei euthyreoten Patienten mit hormonell inaktivem Adenom vor der Operation (N = 13)	37
5.6.1.1. Schilddrüsenfunktion und TSH-Spiegel	37
5.6.2. Schilddrüsenfunktion und TSH-Spiegel bei hypothyreoten Patienten mit hormonell inaktivem Adenom vor der Operation (N = 13)	39
5.6.2.1. Schilddrüsenfunktion und TSH-Spiegel	39
5.7. Stimulierbarkeit der TSH-Sekretion bei Patienten mit hormonell inaktiven Hypophysenvorderlappen-Tumoren nach der Operation (N = 26).	41
5.7.1. Hypophysenvorderlappenfunktion	41
5.7.2. Schilddrüsenfunktion und TSH-Spiegel	44
5.8. Stimulierbarkeit der TSH-Freisetzung bei Patienten mit Tumoren (Craniopharyngeome) mit gleichzeitig supra- und intrasellärer Ausdehnung nach der Operation bzw. Bestrahlung (N = 7).	45

5.9.	Stimulierbarkeit der TSH-Freisetzung bei suprasellären Tumoren und hypothalamischen Erkrankungen (N=11)	48
5.9.1.	Stimulierbarkeit der TSH-Freisetzung bei suprasellären Tumoren	48
5.10.	Stimulierbarkeit der TSH-Freisetzung bei Patienten mit aktiver Akromegalie (N=11)	50
5.11.	Stimulierbarkeit der TSH-Freisetzung bei seltenen hormonaktiven Hypophysenvorderlappentumoren (N=4)	53
5.12.	Zusammenfassung der Ergebnisse	55
6.	<u>Vergleich der diagnostischen Aussagekraft des TRH-Kurztestes mit 200 µg, der TRH-Belastung mit 200 µg unter Berücksichtigung der gesamten TSH-Antwort bis zur 240. Min; der TRH-Infusionsbelastung mit 1000 µg</u>	58
6.1.	Vergleich der Testergebnisse bei Kontrollpersonen	61
6.2.	Vergleich der Ergebnisse der Stimulation der TSH-Sekretion durch 200 µg und 1000 µg TRH bei Patienten mit Hypophysenvorderlappenerkrankungen	61
7.	<u>Diskussion</u>	67
8.	<u>Zusammenfassung</u>	76
8.1.	<u>Anhang</u>	78
9.	<u>Schrifttum</u>	80

Abkürzungsverzeichnis

HCG	=	Humanes Choriongonatropin
HVL	=	Hypophysenvorderlappen
NNR	=	Nebennierenrinde
STH	=	Somatotropin
T ₃	=	Trijodthyronin
T ₄	=	Thyroxin
TRH	=	" Thyrotropin releasing hormone "
TSH	=	Thyreotropin

1. Einleitung

1.1. Fragestellung

Die Bedeutung der Stimulation der TSH (Thyreotropin)-Spiegel mit TRH (thyreotropin-releasing-Hormon) für die Diagnostik der hypothalamisch-hypophysären Krankheitsbilder wird mit dieser Arbeit untersucht.

Es geht dabei um die Frage, inwieweit durch TRH-Stimulation der TSH-Sekretion bei Vorliegen einer sekundären Hypothreose unterschieden werden kann, ob die Schädigung in der Hypophyse oder im Hypothalamus zu suchen ist.

1.2. Topographische Beziehung zwischen Hypothalamus und Hypophysenvorderlappen

Im Hypothalamus werden zwei Kernareale unterschieden (13): Zum ersten Kernareal gehören der nucleus supraopticus und der nucleus paraventricularis, die man auch als hypophysenfernes Kernareal bezeichnet. Zum zweiten Areal gehören die Kerne des medialen Feldes des tuber cinereum: der nucleus infundibularis, der den Trichtereingang ringförmig umgibt; der nucleus principalis tuberis oder auch Cajal'scher Kern genannt und der nucleus dorsomedialis. Die Kerne des medialen Feldes bezeichnet man auch als hypophysennahes Kernareal.

Im Bereich der pars infundibularis befinden sich fast parallel verlaufende Gefäße, die sich beim Übergang zu Vorderlappen hin aufteilen. Diese Gefäße sind die für die Beziehung zwischen Adenohypophyse und den hypothalamisch-hypophysären Neuronen so bedeutungs-

vollen "Portalgefäße". Sie werden nach NOWAKOWSKY (50) seit 1951 auch " infundibuläre Spezialgefäße " genannt. Neurone aus dem Kernareal, das die eingangs erwähnte hypophysennahe Kerngruppe umfaßt, endigen an diesen Gefäßen.

Diese morphologische Beziehung zwischen Hypothalamus und Hypophysenvorderlappen ist charakterisiert durch diesen Gefäß-Nerven-Kontakt. Es ist eine Anordnung, die nach GREER und HARRIS (in 34) als " neurovaskuläre Kette " bezeichnet wird.

Man nimmt heute an, daß über die Nervenfasern Stoffe an die Spezialgefäße gelangen, die als sog. releasing Faktoren oder releasing Hormone stimulierend oder als inhibiting factors hemmend die Vorderlappenfunktionen über diesen Gefäßweg beeinflussen. Alle Neurone, die ihren Ursprungsort im medialen Feld des tuber cinereum haben und die dazugehörigen Portalgefäße werden als tubero-hypophysäres System oder als Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-System bezeichnet, womit auch die funktionelle Einheit dieser Kerngebiete mit der Tätigkeit des Hypophysenvorderlappens hervorgehoben werden soll.

1.3. Funktionelle Beziehung und historische Aspekte zur Erkennung dieser Beziehung zwischen Hypothalamus und Hypophysenvorderlappen

1937 konnte die Arbeitsgruppe HARRIS (34) beim Kaninchen durch elektrische Stimulation des Hypothalamus eine Ovulation auslösen.

1951 konnte GREER (26) die Abhängigkeit der Schilddrüsenfunktion vom Hypothalamus aufzeigen: Bei thyreostatisch behandelten Ratten wurde das Strumawachstum durch eine isolierte Läsion im vorderen Hypothalamus verhindert.

1961 gelang den Arbeitsgruppen um GUILLEMIN und SCHALLY (62) der Nachweis hypophyseotroper Aktivitäten in Hypo-

thalamusextrakten vom Schaf bzw. vom Schwein, die man jetzt Releasing-Factors nennt.

1969 gelang ihnen als erstes die Aufklärung der Aminosäuresequenz des Thyreotropin-Releasing-Hormon als 1-Pyroglutamyl-1-Histidyl-1-Prolinamid.

Im gleichen Jahr noch wurde diese Substanz synthetisiert (2,3,5,9,28,49).

Sie stimuliert die TSH-Freisetzung des Hypophysenvorderlappens und die Prolactinfreisetzung (7, 36, 40, 41,42,44,45,48,54,69,70,73). Damit wurde erstmals möglich, die thyreotrope und gleichzeitig die lactotrope Partialfunktion des Hypophysenvorderlappens direkt zu stimulieren und die diagnostische Bedeutung der TSH-Antwort des Hypophysenvorderlappens bei primären und sekundären Schilddrüsenfunktionsstörungen zu überprüfen. Diese TSH-Antwort ist deshalb von Bedeutung, weil die basalen radioimmunologisch gemessenen TSH-Spiegel keine eindeutige Unterscheidung zwischen normaler und verminderter Sekretion zulassen und deshalb eine pathologisch verminderte TSH-Sekretion erst am verminderten bzw. fehlenden TSH-Anstieg nach TRH-Stimulation erkennbar wird. Die Regulation der Sekretion der glandotropen Hypophysenvorderlappen-Hormone geschieht über den sogenannten Rückkopplungsmechanismus (Feedback-Phänomen). Die aus dem Hypothalamus stammenden hypophyseotropen Hormone (releasing u. inhibiting factors) regeln die Sekretion der Hypophysenvorderlappenhormone (glandotrope und somatotrope Hormone) (67).

Die Sekretion der glandotropen Hypophysenvorderlappenhormone ist durch Rückkoppelung mit den Hormonen der peripheren Drüsen geregelt. Dies ist experimentell belegt (6,27,47). Bei Absinken des peripheren Schilddrüsenhormonspiegels kommt es normalerweise

zur vermehrten TSH-Freisetzung. Dabei ist nicht der gesamte Plasmagehalt an Schilddrüsenhormonen, sondern nur der freie, d.h. nicht proteingebundene Anteil des peripheren Hormons biologisch aktiv und für die Höhe der TSH-Spiegel von Bedeutung. Eine Rückkoppelung existiert also offensichtlich zwischen der Regelgröße freies peripheres Hormon und dem Regler Hypophysenvorderlappen. Über die Rückkoppelung zwischen dem übergeordneten Regler hypothalamisches Kernareal und dem Hypophysenvorderlappen bzw. der peripheren Drüse fehlen bis heute eindeutige experimentelle Daten. Zahlreiche experimentelle Untersuchungen belegen die beschriebenen " feed-back-Phänomene" (10,11,26,41,47,61,68).

Durch die Einführung der radioimmunologischen Meßmethoden wurde ein völlig neuer Weg zur Bestimmung von Proteohormonen in größerem Rahmen eröffnet.

Die Anwendung des synthetischen hypophyseotropen hypothalamischen Hormons TRH zur Stimulation (1) der TSH-Sekretion in der Diagnostik der hypothalamisch-hypophysären Erkrankungen konnte nun mit der Frage erfolgen, ob eine lokalisatorische Differenzierung zwischen den beiden Formen der sekundären Hypothyreose, nämlich der hypophysären und der hypothalamischen sekundären Hypothyreose zu treffen sei.

Für die hypophysäre Hypothyreose lag die Hypothese nahe, daß der TSH-Mangel auf einem Fehlen des TSH-bildenden Gewebes beruht.

Für die hypothalamisch bedingte " sekundäre" Hypothyreose war dagegen anzunehmen, daß der TSH-Mangel durch ein Fehlen des endogenen releasing Hormons bedingt ist.

Demnach wäre nach Zufuhr von exogenem TRH eine fehlende Stimulierbarkeit der TSH-Spiegel bei der hypophysären sekundären Hypothyreose zu erwarten, während bei hypothalamischer sekundärer Hypothyreose mit endogenem TRH-Mangel mit einer TSH-Antwort zu rechnen wäre.

2.Material

2.1.Thyreotropin releasing Hormon (TRH)

Das verwendete synthetische TRH Pyro-Glutamyl-Histidyl-Prolinamid wurde unter der Prüfbezeichnung HOE 500 11 von den Farbwerken HOECHST AG, Frankfurt zur Verfügung gestellt.

2.2.Substanzen zur radioimmunologischen TSH-Bestimmung

Humanes Thyreotropin (h-TSH) zur ^{125}J -Markierung und Antikörper von Kaninchen gegen humanes TSH (Anti-h-TSH) stammte von der National Pituitary Agency, National Institute of Health, Bethesda, USA.

Als Standard diente der human thyrotropin research standard A (h-TSH-RSA) des National Institute for Medical Research, London.

Weiter wurden verwendet:

Anti-Kaninchen-gamma-Globulin (Esel, Wellcome Research Laboratories, Beckenham, England) als präzipitierender 2.Antikörper.

^{125}J als Natriumjodid ($8\text{--}15\text{mCi }^{125}\text{J/mg J}$) der Firma HOECHST AG, Frankfurt.

Humanes Choriongonadotropin (Primogonyl, Fa.Schering AG, Berlin).

2.3. Aufbewahrung des Serums

Die Blutproben wurden nach vollständiger Gerinnung bei Zimmertemperatur zentrifugiert. Von jeder Probe wurden Fraktionen der Seren für die einzelnen Bestimmungen bei -20°C getrennt aufbewahrt.

3. Methoden

3.1. TSH-Bestimmung

3.1.1. Prinzip des Radioimmunoassay

Die Verfahren beruhen im Prinzip darauf, daß nicht markiertes und radioaktiv markiertes Hormon in vitro durch einen gegen dieses Hormon gerichteten Antikörper gebunden werden kann. Fügt man zum Antikörper "kaltes" Hormon (Standard oder Serumprobe) und markiertes Hormon dazu, so konkurrieren beide um die Bindungsstellen des Antikörpers. Hält man die Konzentrationen des markierten Hormons gleich und fügt steigende Mengen kalten Hormons dazu, so wird mehr kaltes Hormon und weniger markiertes Hormon an den Antikörper gebunden und am Antikörper nachweisbar sein. Antikörpergebundenes und freies Hormon werden dann getrennt und ihre Radioaktivität gemessen. Durch Zugabe standardisierter Mengen nicht markierten Hormons wird die Eichkurve gewonnen, aus der sich der unbekannte Hormongehalt eines zu testenden Serums durch die Verdrängung des radioaktiven Hormons von Antikörper ablesen läßt (67), wobei antikörpergebundene Radioaktivität als Maß für die Menge nicht markierten Hormons in der Probe dient.

3.1.2. Durchführung des Radioimmunoassay für TSH

Die TSH-Bestimmung wurde nach der Doppelantikörpermethode von ODELL et al. (51,52) mit den Modifika-

Standard oder Serum-Probe	0,3 ml
Anti-h-TSH (1 : 100 000)	
10 I.E. HCG	0,5 ml
0,4 µl Kaninchennormalserum	

Vorinkubation 22 std., 28° C

125 J-TSH (15-20 000 cpm ; 100-300 pg)	0,1 ml
--	--------

Inkubation 36 std., 28° C

Antikörper II : Anti-Kaninchen-Gammaglobulin	0,2 ml
(1:50)	

Inkubation 30 min., 37° C

Zentrifugation

Tab. 1:

Radioimmunologische h-TSH-Bestimmung.

Schematische Darstellung der TSH-Bestimmung mit Angaben zur Antikörperverdünnung sowie zu den Inkubationszeiten und den Inkubationstemperaturen.

tionen von ERHARDT u. Mitarb. (14,15) unter Verwendung eines h-TSH-Antiserums vom Kaninchen und von humanen TSH-Präparationen als Tracer und als Standard durchgeführt.

Die Markierung des h-TSH erfolgte nach der Methode von GREENWOOD und HUNTER (24) mit ^{125}J . Die Reinigung des Tracers wurde über eine Cellulosesäule durchgeführt. Er wurde bis zu 21 Tagen bei -20°C aufbewahrt und vor der Verwendung einer Nachreinigung unterzogen. Die spezifische Aktivität beträgt 50 bis 200 mCi/mg TSH.

Durch Vorinkubation von Standard bzw. Serumprobe mit dem Antikörper ließ sich die Empfindlichkeit der Methode steigern. Die Inkubationen konnten bei 28°C durchgeführt werden und die Gesamtinkubationszeit auf 60 Stunden verkürzt werden (15).

Der Antikörper gegen humanes TSH vom Kaninchen zeigt Kreuzreaktionen mit HCG und LH (51). Daher werden die kreuzreagierenden Antikörperbindungsstellen mit einem Überschuß von HCG abgesättigt.

Als zweiter, präzipitierender Antikörper wurde ein Anti-Kaninchen-gamma-Globulin vom Esel benutzt. Die Trennung von Präzipitat und Überstand wurde nach Zentrifugation unter Verwendung einer automatischen Absaugvorrichtung (Dr. Schwab, SFB 51) vorgenommen.

Die Radioaktivität des antikörpergebundenen Tracers (Präzipitat) wurde mit einem Gamma-Guard, Fa. Tracerlab, Köln, gemessen (Zählalabeute für ^{125}J : 75 %). Die Berechnung der TSH-Werte erfolgte über Eichkurven (Abb. 2)

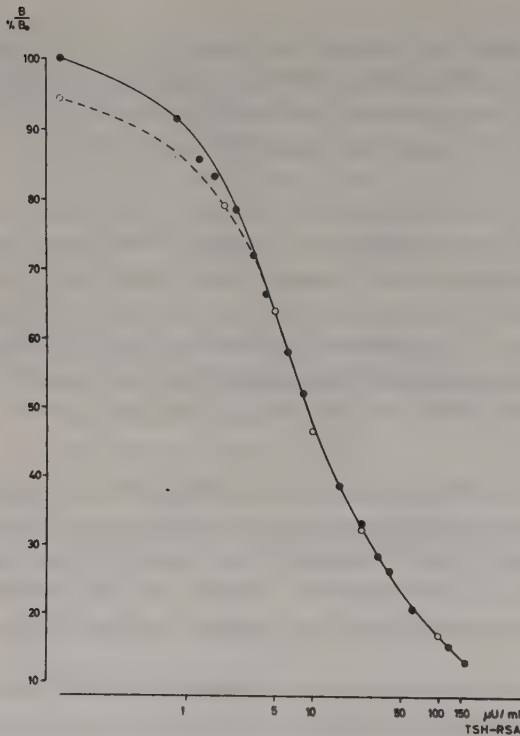


Abb. 2 :

Eichkurve der radioimmunologischen Serum-TSH-Bestimmung

Aufgetragen ist die $\% B/B_0$ -Rate des TSH-Tracers (Ordinate) gegen die Menge des zugegebenen TSH-Standards (Abszisse, logarithmisch). B_0 = Die Impulsrate (IPM) des antikörpergebundenen TSH ^{125}J ohne TSH-Standard im Ansatz. B = Die jeweilige Impulsrate des antikörpergebundenen Tracers (IPM) bei den verschiedenen TSH-Standard-Konzentrationen. Die unspezifische TSH-Bindung (Impulsrate im Präzipitat bei Ansatz ohne TSH-Antikörper) wurde abgezogen. Die geschlossenen Punkte repräsentierten eine Eichkurve in Puffer, die offenen Kreise eine Eichkurve in TSH-armem Human-Serum (nach Suppression mit $100 \mu\text{g T}_3$ pro Tag).

mit h-TSH-RSA als Standard. Alle genannten TSH-Werte sind Mittelwerte aus Dreifachbestimmungen.

Die untere Nachweisgrenze einer Methode wird definitionsgemäß als Mittelwert des Leerwerts mit dreifacher Standardabweichung des Leerwerts ($\bar{x}_0 + 3s$) berechnet (8). Daher wurden in jeder Bestimmungsserie 9 Leerwerte mitbestimmt. In 8 Bestimmungsserien betrug dieser Grenzwert im Mittel $0,65 \pm 0,22$ $\mu\text{U/ml}$ ($\bar{x} \pm s$), wobei der niedrigste Wert $0,40$ $\mu\text{U/ml}$ und der höchste $1,1$ $\mu\text{U/ml}$ war. In allen nachfolgenden Tabellen sind die gemessenen TSH-Spiegel unter $1,0$ $\mu\text{U/ml}$ der Einfachheit halber mit $<1,0$ angegeben. Berechnungen von Mittelwerten erfolgten jedoch mit den tatsächlich gemessenen Werten.

Der Variationskoeffizient dieser Methode beträgt in der Serie 19% im unteren und 15% im oberen Bereich der Eichkurve. Der mit dieser Methode bei 94 Personen ermittelte Normalbereich der basalen TSH-Spiegel beträgt $1,4$ bis $7,1$ $\mu\text{U/ml}$ ($\bar{x} \pm 2s$, log.), der Mittelwert $3,2$ $\mu\text{U/ml}$.

3.2. Proteingebundenes Jod im Serum (PB 127 I)

Bei der Bestimmung des PB 127 I handelt es sich um eine nicht schilddrüsenhormonspezifische mikrochemische Gesamtjodbestimmung im Serum. Sie wurde mit dem Autoanalyser der Firma Technicon (37) durchgeführt. Der Normalbereich für diese Methode beträgt $3,1 - 6,8$ $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ ($\log. \bar{x} \pm 2s$).

3.3. Gesamt-Thyroxin im Serum (T 4)

Die Bestimmung der Gesamt-Thyroxin-Spiegel im Serum beruht auf dem Prinzip der kompetitiven Proteinbindungsanalyse und wurde mit dem auto-

matisierten Verfahren von HORN et al. (29,38) durchgeführt. Der Normalbereich ($\bar{x} \pm 2 s$, log.) beträgt 3,1 - 6,6 $\mu\text{g T}_4\text{-J} / 100 \text{ ml}$ oder 4,7 - 10,1 $\mu\text{g T}_4 / 100 \text{ ml}$. Wegen der besseren Vergleichbarkeit mit den PB 127 I-Werten werden hier die $\text{T}_4\text{-J}$ -Spiegel angegeben. Die in dieser Arbeit mitgeteilten Einzelwerte wurden in denselben Serumproben bestimmt wie die basalen TSH-Spiegel.

3.4. T_3 -in vitro-Test

Die Methode erfaßt die Verteilung von zugesetztem 125 J-markierten Trijodthyronin zwischen Schilddrüsenhormon-bindenden Serumproteinen und Austauschharzen bzw. Dextrangel und beruht auf dem Prinzip des Trijodthyronin-Erythrozytenaufnahmetests von HAMOLSKY (33). Die Durchführung erfolgte nach dem automatisierten Verfahren von HORN et al. (39). Das Ergebnis wird als sogenanntes freies T_3 - 125 J in% des zugesetzten 125 J-markierten Trijodthyronin angegeben: Normalbereich 32-42 % ($\bar{x} \pm 2 s$).

3.5. Index des freien Schilddrüsenhormons

Durch Multiplikation des Gesamtschilddrüsenhormonspiegels (PB 127 I bzw. $\text{T}_4\text{-J}$) mit dem Ergebnis des T_3 - in vitro-Tests erhält man einen Index, welcher der Konzentration an freiem Schilddrüsenhormon entspricht (64,65). Der errechnete Normalbereich beträgt 1,33-2,50 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ ($\bar{x} \pm 2 s$).

3.6. Thyreoglobulin-Antikörper-Titer

Antikörper gegen Thyreoglobulin wurde mittels Hämagglutinationsreaktion (Thyreoglobulin Hämagglutinations-Test Kit, Wellcome, Beckenham, England) bestimmt. Der Titer ist oberhalb von 1:2500 als positiv anzusehen.

3.7. Endokrinologische Funktionstests

3.7.1. ACTH-Belastung

Nach Entnahme eines basalen Serum-Cortisol-Spiegels um 9.00 Uhr (Tagesrhythmus) unter Grundumsatzbedingungen erhielten die Patienten 25 E synthetischen ACTH (beta 1-24-Cortrophin, Tetracosactid, Synacthen[®], Ciba) in 500 ml 0,9 %iger NaCl-Lösung über 4 Stunden kontinuierlich infundiert. Um 13.00 Uhr wurde Blut für die Cortisol-Bestimmung zur Ermittlung der Stimulierbarkeit der Nebennierenrinde entnommen. Die Bestimmungen der Serum-Cortisol-Spiegel erfolgten nach einer fluorimetrischen Methode (66). Der Normalbereich der normalen Serumcortisolspiegel um 9.00 Uhr unter Grundumsatzbedingungen beträgt 9,7 - 32,0 µg/ 100 ml ($\bar{x} \pm 2 s$, log.).

Bei Normalpersonen steigt der Serumcortisolspiegel bei ACTH-Belastung auf 38-72 µg/ 100 ml um 13.00 Uhr an (66).

3.7.2. Insulinhypoglykämie-Test

Die Serum-Cortisol-Bestimmung nach Insulin-induzierter Hypoglykämie erlaubt die Beurteilung der Stressfähigkeit der Achse Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrinde und gibt gleichzeitig Aufschluß über die Stimulierbarkeit der Wachstumshormonsekretion. Die Durchführung des Insulinhypoglykämie-Tests erfolgte nach GREENWOOD et al. (25). Die Blutglucosespiegel sollten zur 30. Minute unter 40 mg/100 ml liegen, um einen standardisierten Reiz zu gewährleisten. Patienten mit einem chemischen

Diabetes mellitus, insbesondere bei Akromegalie, erhielten daher 0,15 - 0,2 E Altinsulin / kg Körpergewicht injiziert.

Die Cortisolwerte steigen bei intakter Hypothalamus-Hypophysenvorderlappenfunktion um mehr als 15 µg/100 ml an. Die Wachstumshormonwerte bei Kontrollpersonen auf 25 - 50 ng/ml (23).

3.7.3. Wachstumshormon

Die radioimmunologische Bestimmung des Wachstumshormons wurde mit einer Doppelantikörpermethode (4, 74) unter Verwendung eines im Handel erhältlichen Testansatzes (Fa. Sorin, Saluggia, Italien) durchgeführt.

Die basalen Wachstumshormonspiegel liegen bei nicht diabetischen Kontrollpersonen zwischen 0 und 6,3 ng/ ml.

3.7.3.1. Suppression der Wachstumshormonsekretion durch orale Glucosebelastung

Die Autonomie der Wachstumshormonsekretion bei Patienten mit Akromegalie wurde durch das Fehlen der Supprimierbarkeit im oralen Glucose-Belastungstest nachgewiesen (74).

3.7.4. Gonadotropine

Für die Diagnostik des sekundären Hypogonadismus bei Hypophysenvorderlappeninsuffizienz wurden Gonadotropin-Bestimmungen im 24 Stunden-Urin nach der Hämagglutinationshemmungsreaktion (21,71) durchgeführt. In einzelnen Fällen wurde die Diagnose des sekundären Hypogonadismus durch die radioimmunologische Bestimmung der Serum-LH-Werte vor und nach Stimulation durch Clomiphen noch bestätigt (22,72).

3.8. Durchführung der TRH-Belastungen

3.8.1. Injektion von 500 µg TRH, 24 Stunden-Test

Stationäre Patienten erhielten unter Grundumsatzbedingungen um 9.00 Uhr nach zweimaliger Entnahme einer Blutprobe zur Bestimmung des basalen TSH-Spiegels 500 µg TRH schnell intravenös injiziert. Weitere Blutentnahmen wurden 5,10,20,30,60,120 Min. und 24 Stunden nach Injektion von TRH vorgenommen.

3.8.2. Injektion von 200 µg TRH, 4 Stunden-Test

Nüchterne stationäre und ambulante Patienten erhielten nach Entnahme einer Blutprobe zur Bestimmung des basalen TSH-Spiegels 200 µg TRH schnell intravenös injiziert. 30,120 und 240 Min. nach Injektion wurden weitere Blutproben entnommen.

3.8.3. TRH-Infusion

Nüchterne stationäre Patienten erhielten nach Entnahme einer Blutprobe zur Bestimmung der basalen TSH-Spiegel eine Startinjektion von 200 µg TRH schnell intravenös und sofort anschließend eine 4-stündige Infusion von 800 µg TRH in 500 ml 0,9%iger NaCl-Lösung mittels eines Dosiergerätes. Die Blutentnahmen während der TRH-Applikation erfolgten 5,10,20,30,60, 120 und 240 Min. nach Beginn der Infusion.

Zum Vergleich wurde bei denselben Patienten in einem Intervall von 4 - 6 Tagen eine Belastung mit 200 µg TRH (s. 4-Stunden-Test) durchgeführt.

3.8.4. Nebenwirkungen

Die intravenöse Injektion von TRH hatte in keinem Fall ernste Nebenwirkungen. Etwa 1/3 der untersuchten Personen gaben flüchtige Übelkeit, unsystematisches Schwindelgefühl oder kurzdauernden Harndrang an. 4 Patienten mit Hypophysentumoren klagten über einen ziehenden Kopfschmerz (occipital) von etwa 3 Min.Dauer. Überempfindlichkeitsreaktionen traten nicht auf. Diese Beobachtungen stimmen mit den Angaben in der Literatur (30,53) überein.

4. Auswahl der Kontrollpersonen

Zur Überprüfung der TSH-Antwort auf intravenöse TRH-Applikation bei schilddrüsengesunden Probanden wurden stationäre und ambulante Patienten ohne wesentlichen krankhaften Befund sowie gesunde Probanden ohne palpatorische Vergrößerung der Schilddrüse (55) und ohne klinische Zeichen eines peripheren Schilddrüsenhormonmangels als Kontrollpersonen ausgewählt. Einzelne Patienten mit eben tastbarer Schilddrüse wurden als Kontrollpersonen ebenfalls mit einbezogen.

Drei von 20 weiblichen Kontrollpersonen standen unter Antiovlantienmedikation (Tab. 4 b).

Die Auswahl der Patienten mit hypothalamisch-hypophysären Erkrankungen und die zugrundegelegten diagnostischen Kriterien werden gesondert beschrieben.

5. Ergebnisse

5.1. Serum-TSH-Spiegel vor und nach Stimulation durch TRH bei Kontrollpersonen

5.1.1. Basale TSH-Spiegel

Die vor der TRH-Stimulation abgenommenen basalen TSH-Spiegel von 47 Kontrollpersonen (σ N= 26, φ N=21) liegen zwischen den Extremwerten von 2 μ U/ml und 7 μ U/ml (Tab. 2, 4a, 4 b). Bei Annahme einer linearen Normalverteilung der basalen TSH-Werte berechnet sich für die TSH-Antwort ein Normalbereich ($\bar{x} \pm 2 s$) von 0,8 bis 5,5 μ U/ml mit einem Mittelwert von $\bar{x} = 3,2$ μ U/ml.

Bei Annahme einer logarithmischen Normalverteilung ergibt sich für diese Personengruppe ein Normalbereich von 1,31 - 5,99 uU/ml mit einem Mittelwert von 2,81 μ U/ml ($\bar{x}$, log.), der den extremen Messwerten von 2 bzw. 7 μ U/ml besser entspricht.

5.1.2. Stimulation der TSH-Sekretion durch Injektion von TRH

5.1.2.1. Anstieg der TSH-Spiegel nach 500 μ g TRH

Bei 8 euthyreoten Patienten (σ N=7, φ N = 1) mit einem mittleren PB 127 I von 4,7 μ g/100 ml ($\bar{x}$ log.), wurden die basalen TSH-Spiegel und die Stimulierbarkeit durch 500 μ g TRH (57) ermittelt.

Die Einzelwerte der TSH-Bestimmung sind in Tab. 2 dargestellt. Die Mittelwertskurve des TSH-Anstiegs über einen Zeitraum von 120 Min. zeigt die Abb. 3 a. Die basalen TSH-Spiegel betrugen im Mittel 3,45 μ U/ml 15 Min. und 3,56 μ U/ml 5 Min. vor TRH-Injektion.

S E R U M - T S H - S P I E G E L $\mu\text{U} / \text{ml}$

	-15 Min.	+ 5 Min.	+ 10 Min.	+ 20 Min.	+ 30 Min.	+ 60 Min.	+ 120 Min.	+ 24 Std.	ΔTSH 30 min $\mu\text{U}/\text{ml}$	$\left(\frac{120}{9}\right) \Delta \text{TSH}$ $\mu\text{U} \times \text{ml}^{-1} \times$
B.R. ♀	3,2	6,1	2,8	6,1	13,3	9,6	5,9	3,4	9,6	552,8
Sch.H. ♂	6,8	4,7	5,9	10,3	8,9	9,2	7,4	4,7	2,4	221,0
M.A. ♂	7,4	10,8	13,3	16,0	16,0	11,0	10,0	6,8	9,0	606,3
W.J. ♂	2,4	4,2	8,5	11,4	15,7	11,6	8,9	3,4	13,1	990,4
K.F. ♂	3,0	4,4	7,4	9,6	9,6	10,3	5,8	2,1	7,0	660,0
H.E. ♂	3,8	6,0	7,2	6,9	9,3	7,6	6,3	4,8	4,9	353,0
Sch.G. ♂	1,6	3,9	5,5	8,0	6,2	5,4	2,3	2,9	4,8	412,3
Sch.P. ♂	2,8	6,2	11,6	11,6	10,5	8,8	5,5	2,9	7,2	611,4
$\bar{x} \pm s, \text{lin.}$	$\pm 3,87$ - 1,96	$\pm 5,78$ - 2,10	$\pm 7,77$ - 3,16	$\pm 9,98$ - 2,97	$\pm 11,18$ - 3,27	$\pm 9,18$ - 1,89	$\pm 6,51$ - 2,19	$\pm 3,87$ - 1,41	$\pm 7,25$ - 3,12	$\pm 550,9$ - 217,7
$\bar{x}$ log.	3,45	5,50	7,08	9,57	10,70	8,97	6,05	3,64	6,51	509,0
$\bar{x} \pm 2s, \text{log.}$	$\pm 1,32$ - 8,98	$\pm 2,97$ - 10,20	$\pm 2,87$ - 17,50	$\pm 5,34$ - 17,20	$\pm 5,89$ - 19,50	$\pm 5,70$ - 14,05	$\pm 2,62$ - 14,00	$\pm 1,83$ - 7,27	$\pm 2,44$ - 17,40	$\pm 220,0$ - 1210,0

Tab. 2:

Serum TSH-Spiegel vor und nach Stimulation durch 500 μg TRH bei 8 Kontrollpersonen

Angegeben sind die Serum-TSH-Spiegel vor und nach Injektion von 500 μg TRH, der Anstieg der TSH-Spiegel zur 30. Min. (ΔTSH 30 Min.) und der TSH-Anstieg über 120 Min. ($\sum_{120} \Delta \text{TSH}$). In den beiden unteren horizontalen Spalten sind die Mittelwerte und die Normalbereiche nach linearer und logarithmischer Berechnung angegeben.

Tab. 3 :

	$T_4 - J$ $\mu g / 100 \text{ ml}$	- 5 min.	PB $^{127} I$ $\mu g / 100 \text{ ml}$ + 30 min.	+ 120 min.	+ 24 std.
B.R. ♀	/	4,8	4,8	6,0	5,2
Sch.H. ♂	/	5,6	5,8	6,2	5,8
M.A. ♂	6,3	/	/	/	/
W.J. ♂	2,9	3,4	3,3	3,8	4,0
K.F. ♂	3,8	4,5	4,2	4,7	4,6
H.E. ♂	4,3	5,0	4,9	5,3	5,1
Sch.G. ♂	3,8	5,2	4,8	5,2	5,3
Sch.P. ♂	2,5	4,8	4,9	6,0	11,3
$\bar{x}$	3,91	4,71	4,61	5,25	5,50 (+)
$\bar{x} \pm 2s, \log.$	2,11-724	3,51-6,32	3,57-6,39	3,81-7,25	3,01-10,30

(+) Der Anstieg der PB $^{127} I$ -Spiegel zur 24.Std. gegenüber dem Basalwert ist nicht signifikant

Tab. 3 :

Basale T_4 -J-Spiegel im Serum sowie PB $^{127} I$ -Spiegel vor und nach Stimulation der TSH-Sekretion durch 500 μg TRH bei Kontrollpersonen.

In der unteren horizontalen Spalte sind die logarithmisch errechneten Mittelwerte mit zweifacher Standardabweichung angegeben.

SERUM - TSH

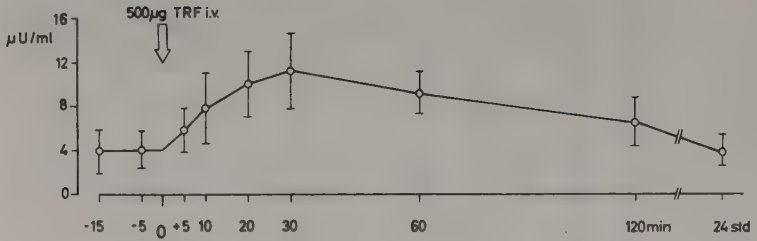


Abb. 3 a :

Serum-TSH-Spiegel vor und nach Stimulation durch 500 μg TRH bei Kontrollpersonen

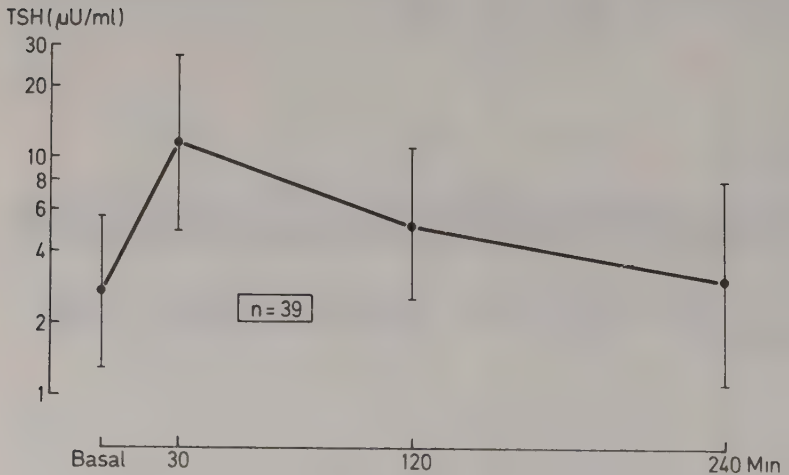


Abb. 3 b :

Serum-TSH-Spiegel vor und nach Stimulation durch 200 μg TRH bei Kontrollpersonen

Bereits zur 5. Min. nach TRH-Injektion stiegen die TSH-Spiegel an. Der Gipfel der TSH-Spiegel fand sich im Mittel zur 30. Min. mit $10,7 \mu\text{U/ml}$ ($\bar{x}$, log.).

Bei 3 dieser 8 Patienten lag allerdings das Maximum bereits in der 20. Min., während zwei der verbleibenden 5 Probanden 20 und 30 Min. nach der TRH-Injektion gleich hohe Spiegel aufwiesen (Tab. 2). In keinem Fall fand sich das Maximum nach der 30. Min., 60 Min. nach der TRH-Stimulation fielen die TSH-Spiegel bereits wieder ab. Sie waren nach 120 Min. mit $6,05 \mu\text{U/ml}$ ($\bar{x}$, log.) im Vergleich zu den Ausgangswerten noch erhöht. Bei der Kontrolle nach 24 Stunden waren die Ausgangswerte vor der TRH-Belastung wieder erreicht.

5.1.2.2. Anstieg der TSH-Spiegel nach Injektion von 200 μg TRH

Um unsere Ergebnisse mit denen anderer Arbeitsgruppen (41,44,48) besser vergleichen zu können, wurde der Belastungstest durch Reduzierung der TRH-Dosis von 500 μg auf 200 μg modifiziert.

Untersucht wurden die basalen TSH-Spiegel und ihre Stimulierbarkeit bei 20 weiblichen und 19 männlichen Kontrollpersonen. Die Einzelwerte der Serum-TSH- Spiegel sind in Tab. 4a und 4 b dargestellt.

Tabelle 4 a enthält die Daten der männlichen Kontrollpersonen $N=19$,
Tabelle 4 b enthält die Daten der weiblichen Kontrollpersonen $N=20$.

Abb. 3 b zeigt die Mittelwertskurve des TSH-Anstiegs über einen Zeitraum von 240 Minuten.

Tab. 4 a :

SERUM TSH-SPIEGEL ($\mu\text{U}/\text{ml}$)

Name	Alter Jahre	Größe cm	Gewicht kg	Durch- schnitts- Gewicht %	basal	30 Min.	120 Min.	240 Min.	Δ TSH 30 Min. $\mu\text{U} / \text{ml}$
M.K.	35	160	68	106	1,5	6,3		1,5	4,8
J.P.	22	170	66	100	2,0	11,3	4,0	1,7	9,3
B.H.	20	180	69	106	3,2	19,0	7,7	3,5	15,8
M.A.	48	172	67	111	2,8	9,2	4,6	2,3	6,4
F.J.	25	165	55	84	3,3	16,1	5,2	3,6	12,8
G.W.	30	189	97	115	2,0	7,5	3,6	1,3	5,5
Sch.R.	45	187	93	108	1,9	6,3	2,9	2,3	4,4
D.A.	31	171	66	92	3,1	8,7	4,7	1,7	5,6
S.J.	18	168	50	81	2,9	10,8	5,4	3,7	7,9
L.F.	45	172	69	93	5,2	18,7	9,0	5,0	13,5
St.S.	22	182	66	89	3,7	6,5	4,4	3,4	2,8
B.V.	36	180	67	85	3,6	5,8	4,2	2,6	2,2
W.H.	50	175	73	95	4,2	6,8	5,0	4,5	2,6
K.F.	60	178	65	83	2,8	9,9	6,1	3,0	7,1
A.A.	32	177	68	89	3,7	13,7	8,7	7,5	10,0
S.P.	36	182	72	90	4,4	20,6	9,3	9,0	16,2
Sch.H.	15	160	39	77	3,1	21,0	7,6	2,5	17,9
W.J.	21	182	73	97	1,0	11,5	4,8	1,4	10,5
W.G.	16	175	81	125	2,2	9,1	4,7	1,5	7,1
$\bar{x} \pm s, \text{lin.}$	$31,9 \pm 12,6$	$175,0 \pm 7,9$	$68,6 \pm 12,8$	$96,1 \pm 12,5$	$2,90 \pm 1,1$	$11,50 \pm 5,0$	$5,60 \pm 2,0$	$3,20 \pm 2,0$	$8,54 \pm 4,68$

 $\bar{x}$ log.

7,21

2,79

5,29

10,50

2,70

1,30-5,99

4,62-23,80

2,79-19,19

1,00-8,03

2,20-23,60

 $\bar{x} \pm 2s, \text{log.}$

Alter Jahre	Größe cm	Gewicht kg	Durchschnitts- Gewicht %	basal	30 Min.	120 Min.	240 Min.	Δ_{TSH} 30 Min. $\mu U/ml$
L.M.	165	66	108	2,3	9,8	1,8	0,7	7,5
P.R.	168	60	95	4,2	16,7	5,8	4,5	12,5
G.R.	165	70	114	2,7	6,0	3,4	2,1	3,9
H.F.	170	57	89	4,0	7,5	1,6	4,3	3,5
E.A.	162	52	87	3,6	20,0	8,2	4,4	16,4
St.F.	165	59	88	2,7	7,8	3,8	2,7	5,4
T.E.	163	54	82	2,9	9,8	5,4	3,1	6,9
W.A.	161	59	111	2,0	8,8	3,3	2,1	6,8
G.St.	155	56	95	2,7	10,8	7,3	4,0	8,1
R.B.	150	48	104	2,2	19,5	6,2	3,5	17,3
O.B.	154	53	102	1,3	8,9	3,8	1,9	7,6 AO
M.K.	150	49	87	2,7	14,1	4,0	2,4	12,4
Sch.R.	168	62	98	2,7	9,0	4,3	2,7	6,3 AO
St.J.	164	50	90	2,2	8,6	4,3	2,4	6,4
T.S.	172	50	79	3,8	23,0	8,0	4,4	19,2
H.M.	167	54	91	2,8	20,0	7,2	4,8	17,2 AO
G.A.	154	41	74	2,2	4,9	2,0	1,3	2,7
E.A.	162	52	87	3,5	20,0	8,2	4,4	16,5
E.M.	156	47	93	1,8	9,7	6,5	2,7	7,9
L.E.	158	62	119	1,4	17,7	6,3	0,9	16,3
$\bar{x} \pm s, \text{lin.}$	$161,4 \pm 7,5$	$55,0 \pm 7,1$	$94,60 \pm 11,9$	$2,60 \pm 1,00$	$12,60 \pm 5,5$	$5,00 \pm 2,20$	$2,90 \pm 1,3$	$10,04 \pm 5,$

$\bar{x}$ log.

$\bar{x} \pm 2s, \text{log.}$

3,13 9,44

5,07

12,40

2,63

1,38 - 5,00 5,44 - 28,0 2,27-11,3 1,28-7,62 3,32-27,

Legende zu Tabelle 4 a und 4 b :

Serum-TSH-Spiegel vor und nach Stimulation
mit 200 µg TRH bei 39 Kontrollpersonen

Die Tabellen enthalten Angaben zu Größe, Gewicht und % des Durchschnittsgewichtes der untersuchten Probanden sowie die TSH-Spiegel vor und nach Stimulation mit 200 µg TRH sowie den Anstieg der TSH-Spiegel zur 30. Min. (Δ TSH 30 Min). In den beiden unteren horizontalen Spalten sind die linearen und logarithmisch errechneten Mittelwerte angegeben, wobei für die logarithmisch errechneten Mittelwerte die zweifache Standardabweichung berechnet wurde.

Die basalen TSH-Spiegel der Männer waren mit $2,7 \mu\text{U/ml}$ ($\bar{x}$, log., 1,30-5,99) nicht niedriger als die der Frauen mit $2,63 \mu\text{U/ml}$ ($\bar{x}$ log., 1,38-5,00).

Die TSH-Spiegel zur 30. Min. nach TRH-Stimulation lagen bei den männlichen Kontrollpersonen (Tab. 4 a) zwischen 5,8 und $21,0 \mu\text{U/ml}$ (Extremwerte). Der geringste Anstieg (Δ TSH 30 Min.), der zur 30. Min. gemessen wurde, betrug $2,2 \mu\text{U/ml}$, wobei der basale TSH-Spiegel, $6 \mu\text{U/ml}$ betrug (B.V.). Der höchste TSH-Anstieg betrug $17.9 \mu\text{U/ml}$ (SCH.H.), bei einem basalen Ausgangswert von $3,1 \mu\text{U/ml}$. In allen Fällen waren die TSH-Spiegel 120 Min. nach TRH-Injektion bereits wieder abgefallen, aber gegenüber dem Ausgangswert noch erhöht. Bei der Kontrolle zur 240. Min. hatten nur noch 2 Kontrollpersonen (S.P. und SCH.H.) höhere TSH-Spiegel als vor der TRH-Stimulation.

In der Gruppe der weiblichen Kontrollpersonen (Tab. 4b) war der niedrigste TSH-Anstieg zur 30. Min (Δ TSH 30 Min.) $2,7 \mu\text{U/ml}$ (G.A.), der höchste $19,2 \mu\text{U/ml}$ (T.S.).

5.2. Geschlechtsunterschiede

In Abb. 4 sind die Einzelwerte der TSH-Spiegel bei weiblichen und männlichen Kontrollpersonen über den Beobachtungszeitraum von 240 Min. einander gegenübergestellt. Zwischen der männlichen und der weiblichen Kontrollgruppe zeigte sich zu keinem Zeitpunkt der Untersuchung statistisch ein signifikanter Unterschied, so daß es möglich war, die Patienten zu einem Kontrollkollektiv zusammenzufassen.

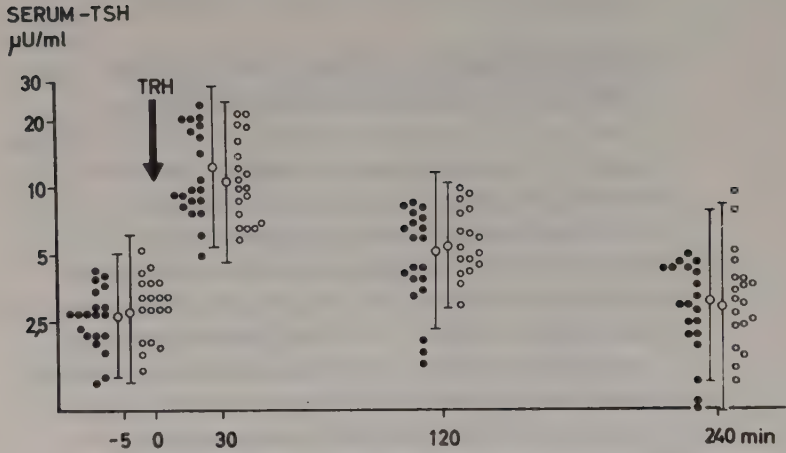


Abb. 4 :

Serum-TSH-Spiegel vor und nach Stimulation durch
TRH bei weiblichen und männlichen Kontrollpersonen

Die geschlossenen Symbole stellen die TSH-Spiegel
bei weiblichen Kontrollpersonen dar, die offenen
Symbole diejenigen bei männlichen Probanden.

5.3. Dosisabhängigkeit des TSH-Anstiegs

Systematische Untersuchungen über die Dosisabhängigkeit der TSH-Antwort (30,35) nach TRH-Belastung zeigte bei den meisten Untersuchern keine weitere Zunahme des maximalen TSH-Anstieges bei Injektion von mehr als 200 µg TRH.

Tabelle 5 zeigt den Vergleich von Kontrollpersonen, die mit 500 µg TRH und mit 200 µg TRH belastet wurden. Mittelwerte, logarithmisch ermittelte Normalbereiche und gemessene Extremwerte (Tab. 2, 4 a, 4 b) zeigten keine signifikanten Unterschiede der TSH-Spiegel nach TRH-Stimulation mit 200 µg bzw. 500 µg TRH.

5.4. Normalbereiche des TSH-Anstieges nach TRH-Stimulation

Zur Etablierung des TRH-Stimulationstestes in die klinische Funktionsdiagnostik war es notwendig, das Untersuchungsergebnis in einer möglichst einfachen und praktikablen Weise zu erfassen. Da das Maximum der TSH-Antwort nach 200 µg TRH und 500 µg TRH für die Mehrzahl der Kontrollpersonen in der 30. Min. nach der Injektion gemessen wurde, bot sich die Bewertung des TSH-Anstiegs zur 30. Min. nach TRH-Injektion als Maß für die Stimulierbarkeit der TSH-Spiegel an. Dieser Anstieg (Δ TSH 30 Min.) ist die Differenz zwischen dem Spiegel zur 30. Min. und dem individuellen basalen TSH-Spiegel.

Abbildung 5 zeigt links den TSH-Anstieg nach TRH-Stimulation in linearer Auftragung. Der er-

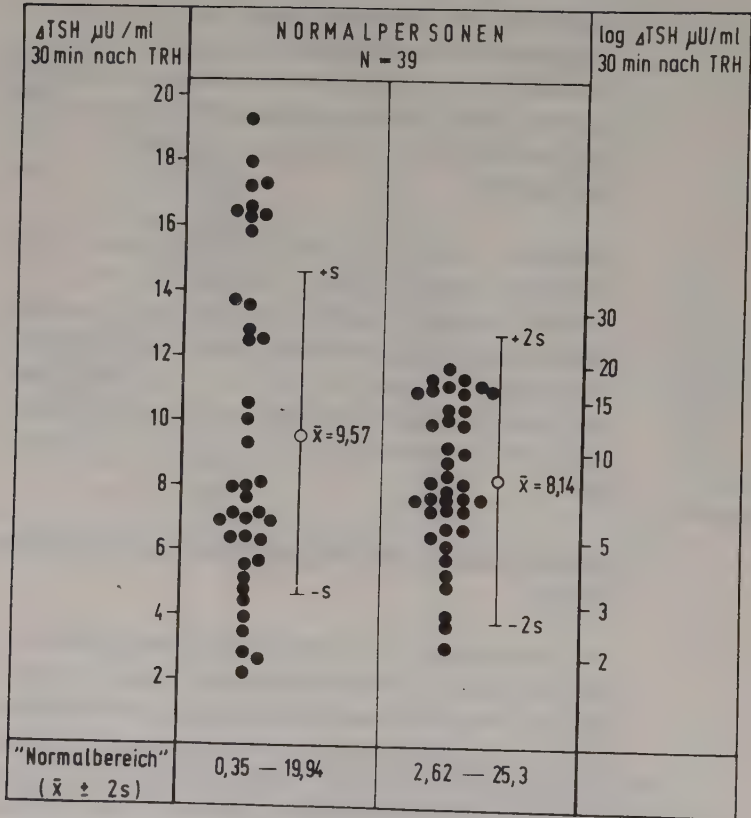


Abb. 5:

Vergleich der Normalverteilung der TSH-Antwort
nach TRH-Stimulation (200 μ g ; Δ TSH 30 Min.)
bei linearer und logarithmischer Darstellung.

Dosis	Geschlecht	N	basal	30 Min.	120 Min.	240 Min.	TSH 30 Min.
$\bar{x}$, log. $\bar{x} \pm 2 \text{ s}$, log.	$\sigma^4 \text{ } \bar{x}$	8	3,56 2,08 - 6,07	10,70 5,89 - 19,50	6,05 2,62 - 14,00		6,51 2,44 - 17,40
niedrigster / höchster Extremwert	$\sigma^4 \text{ } \bar{x}$		1,20 6,60	6,20 16,00	2,30 10,00		2,40 13,10
$\bar{x}$, log. $\bar{x} \pm 2 \text{ s}$, log.	$\sigma^4 \text{ } \bar{x}$	19	2,70 1,30 - 5,99	10,50 4,62 - 23,90	5,29 2,79 - 10,10	2,79 - 1,00 - 3,03	7,21 2,20 - 23,6
niedrigster / höchster Extremwert	$\sigma^4 \text{ } \bar{x}$		1,00 5,20	5,80 21,00	2,90 9,30	1,30 9,00	2,20 17,90
$\bar{x}$, log. $\bar{x} \pm 2 \text{ s}$, log.	$\sigma^4 \text{ } \bar{x}$	20	2,63 1,38 - 5,00	12,40 5,44 - 28,00	5,07 2,27 - 11,30	3,13 1,28 - 7,62	9,44 3,32 - 27,0
niedrigster / höchster Extremwert	$\sigma^4 \text{ } \bar{x}$		1,30 4,20	4,90 23,00	1,60 8,20	0,70 4,80	2,70 19,20
$\bar{x}$, log. $\bar{x} \pm 2 \text{ s}$, log.	$\sigma^4 \text{ } \bar{x}$	39	2,71 1,32 - 5,51	11,40 4,92 - 26,30	5,18 2,51 - 10,80	2,92 1,10 - 7,75	8,14 2,61 - 25,30
niedrigster / höchster Extremwert	$\sigma^4 \text{ } \bar{x}$		1,00 5,20	4,90 23,00	1,60 9,30	0,70 9,00	2,20 19,20

Tab. 5 :

Vergleich der Mittelwerte der Serum-TSH-Spiegel und der gemessenen Extremwerte vor und nach Stimulation durch TRH

Verglichen werden die Werte nach Stimulation mit 500 μg TRH, nach 200 μg TRH bei männlichen und weiblichen Kontrollpersonen getrennt, sowie nach 200 μg TRH in zusammengefaßten Kontroll-Kollektiv aus weiblichen und männlichen Probanden. Angegeben werden die logarithmisch errechneten Mittelwerte mit zweifacher Standardabweichung für jede Gruppe und die zugehörigen gemessenen Extremwerte.

rechnete Mittelwert beträgt für Männer $11,50 \pm 5,00 \mu\text{U/ml}$ ($\bar{x} \pm s$) und für Frauen $12,60 \pm 5,50 \mu\text{U/ml}$ ($\bar{x} \pm s$). Legt man diese Standardabweichung zugrunde, so liegt die untere Grenze des Normalbereichs ($\bar{x} \pm 2 s$) erheblich unter dem niedrigsten gemessenen TSH-Anstieg zur 30. Min. (Tab. 4a und 4 b).

Wählt man die logarithmische Darstellung (Abb. 5) so beträgt der Mittelwert des TSH-Anstiegs nach $200 \mu\text{g}$ TRH bei 39 Kontrollpersonen $8,14 \mu\text{U/ml}$ ($\bar{x} \log. \Delta$ TSH 30 Min.), der Normalbereich $2,62 - 25,3 \mu\text{U/ml}$ ($\bar{x} \pm 2 s$). Der untere Grenzwert dieses Normalbereiches ($\bar{x} - 2 s, \log.$) entspricht mit $2,62 \mu\text{U/ml}$ nach 30 Min. (Tab. 5) ungefähr dem gemessenen Minimalwert (Tab. 4 a), während der obere Grenzwert mit $26,30 \mu\text{U/ml}$ den gemessenen Maximalwert deutlich überschreitet.

Nachdem die TSH-Antwort bei Stimulation mit 200 und $500 \mu\text{g}$ TRH keine signifikanten Unterschiede zeigte, wurden die Patienten nach Stimulation mit $500 \mu\text{g}$ und die Patienten nach $200 \mu\text{g}$ TRH-Stimulation zu einem Gesamtkollektiv zusammengefaßt, um die Zahl der Kontrollpersonen auf 47 zu erhöhen.

Bei Annahme einer logarithmischen Normalverteilung liegt der Normalbereich des TSH-Anstiegs (Δ TSH 30 Min.), der aus diesem Kontrollkollektiv errechnet wurde, zwischen $2,73$ und $23,6 \mu\text{U/ml}$ ($\bar{x} \log. \pm 2 s$) mit einem Mittelwert von $8,02 \mu\text{U/ml}$ ($\bar{x}, \log.$).

Tabelle 6 zeigt einen Vergleich von statistisch ermittelten Normalbereichen und gemessenen Extremwerten für den TSH-Anstieg zur 30. Min. nach TRH-Belastung bei 47 Kontrollpersonen.

SERUM TSH-SPIEGEL ($\mu\text{U/ml}$)

	basal	30 Min.	120 Min.	240 Min.	Δ TSH 30 Min.
$\bar{x}$, log.	2,81	11,20	5,20	2,87	8,02
$\bar{x} \pm 2 s$, log.	1,31-5,99	5,06-24,80	2,31-11,70	1,07-7,71	2,73-23,60
niedrigster gemessener Extremwert	1,00	4,90	1,60	0,70	2,20
höchster gemessener Extremwert	6,60	23,00	10,00	9,00	19,20

Tab. 6:

Serum-TSH-Spiegel bei 47 männlichen und weiblichen Kontrollpersonen:

Vergleich der Mittelwerte mit zweifacher Standardabweichung mit den jeweils gemessenen Extremwerten vor und nach Stimulation durch TRH.

Bei Anwendung dieses logarithmisch ermittelten Normalbereiches ist die Trennschärfe zwischen noch normalem und schon erhöhtem TSH-Anstieg nicht sehr groß.

5.5. Stimulation der TSH-Sekretion bei endokrin inaktiven und aktiven Hypophysen-Tumoren und hypothalamischen Prozessen

Es wurden insgesamt 85 Patienten mit Erkrankungen der Hypophyse bzw. der suprasellären Region untersucht.

Bei den 85 Patienten wurden insgesamt 86 Stimulationstests durchgeführt.

5.5.1. Beurteilung der Hypophysen-Vorderlappenfunktion

Die Einteilung dieser Patienten in 6 verschiedene Gruppen erfolgte unter Berücksichtigung der klinischen Krankheitszeichen, der radiologischen und ophthalmologischen Befunde.

Die endokrinen Hypophysen-Vorderlappen-Funktionen werden nach den im methodischen Teil besprochenen Funktionstests beurteilt.

Mittels folgender diagnostischer Verfahren wurde die Lokalisation der Tumoren und der anderen Erkrankungen im hypothalamisch-hypophysären Bereich eingengt und beurteilt:

Röntgenologisch geben Größe und knöcherne Begrenzung der sella turcica, eventuell auch supra- bzw. intraselläre Verkalkungen Hinweise auf intra- und suprasellär wachsende Tumoren.

Bei suprasellären Prozessen ermöglichte die Pneumoencephalographie eine Aussage über einen raumfordernden Prozess in den basalen Zisternen.

Ophthalmologisch deuten ein Chiasma-Syndrom und Gesichtsfeldausfälle auf eine Beteiligung der Nn. optici hin und ließen die Diagnose einer suprasellären Ausdehnung des Prozesses zu.

Bei transfrontal operierten Patienten wurde die Ausdehnung der Erkrankung direkt durch Inspektion gesichert.

5.5.1.1. Schilddrüsenfunktion

Eine Hypothyreose wurde diagnostiziert nach den erniedrigten Werten des PB 127 I, des T_3 -in-vitro-Testes, nach dem Index des freien Schilddrüsenhormons. Außerdem wurden die klinischen Zeichen eines peripheren Schilddrüsenhormonmangels berücksichtigt. Bei vorhandenem Schilddrüsenhormonmangel wird die sekundäre, d.h. nicht thyreogene Hypothyreose durch folgende Kriterien untermauert:

1. Bei primärer Hypothyreose läßt sich der Ausfall der peripheren Zielschleibendrüse an den hohen basalen TSH-Spiegel erkennen.
2. Bei der sekundären Hypothyreose ist die Stimulierbarkeit der Schilddrüse durch exogenes TSH erhalten (TSH-Stimulationstest).
3. Fehlen die übrigen Hypophysenvorderlappenfunktionen partiell oder vollständig, so kann man in Analogie dazu meist auch auf eine sekundäre, nicht thyreogene Hypothyreose schließen.

5.5.1.2. Nebennierenrindenfunktion, Stressfähigkeit

Eine sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz kann bei länger bestehendem ACTH-Mangel durch den verminderten Serum-Cortisol-Anstieg nach ACTH-Stimulation der Nebennierenrinde aufgrund der NNR-Atrophie diagnostiziert werden.

In den Fällen mit noch erhaltener Stimulierbarkeit der NNR wurde eine verminderte Stressfähigkeit im Insulin-Hypoglykämie-Test durch die Serum-Cortisol-Bestimmung als Hinweis auf einen ACTH-Mangel gewertet.

Patienten mit NNR-Insuffizienz und mit verminderter Stressfähigkeit wurden 2 Tage oder länger von ihrer Substitutionsbehandlung mit Cortisol abgesetzt und - falls erforderlich - mit 2 x 0,25 mg Dexamethason pro Tag substituiert.

5.5.1.3. Wachstumshormon

Ein Wachstumshormonmangel wurde angenommen, wenn die h-GH-Werte bei adäquater Hypoglykämie im Insulin-Hypoglykämie-Test 6 ng/ml nicht überschritten.

Ein Diabetes insipidus und sonstige osmoregulatorische Störungen wurden diagnostiziert wie bei PICKARDT et al (59) mitgeteilt wurde.

5.5.1.4. Gonaden-Funktion:

Ein sekundärer Hypogonadismus wurde nach dem klinischen Befund anhand von verminderter oder erloschener Libido und Potenz bzw. Menstruationsstörungen in Abhängigkeit vom Lebensalter der Patienten diagnostiziert und durch die Werte der LH-Ausscheidung im 24-Stunden-Urin bestätigt. In Einzelfällen wurde eine Clomifen-Stimulation durchgeführt und der LH-Spiegel im Serum radioimmunologisch gemessen.

5.5.2. Einteilung der Patienten

Die Einteilung der Patienten wurde anhand der lokalisationsdiagnostischen Methoden folgendermaßen vorgenommen:

Patienten mit endokrin inaktiven HVL-Tumoren vor der Operation (N=26), (s.8.1.).

Patienten mit endokrin inaktiven Tumoren nach der Operation (N=26), (S.8.1.).

Patienten mit gleichzeitig supra-und intrasellären Tumoren (Craniopharyngeome) nach der Operation (N=6) und eine Patientin mit einem M. Sheehan (N=1).

Patienten mit rein suprasellären Prozessen (N=11)

Patienten mit aktiver Akromegalie (N=11)

Patienten mit anderen endokrin aktiven HVL-Tumoren (ACTH: N=4, Prolactin produzierender Tumor: N=1).

5.6. Stimulierbarkeit der TSH-Spiegel bei Patienten mit endokrin inaktiven HVL-Tumoren (Adenomen) vor der Operation

Diese Gruppe besteht aus 26 Patienten.

Die HVL-Tumoren hatten in allen Fällen zu einer röntgenologisch erfaßbaren Erweiterung der sella turcica geführt. Auf eine nach suprasellär reichende Tumorausdehnung ließ bei 21 Patienten zusätzlich ein Chiasma-Syndrom schließen. Bei 5 hier aufgeführten Patienten (Tab. 7a : Gr.C. Tab. 7 b : G.A., F.D., P.S., N.G.) war keine Beteiligung des Chiasma n.optici erkennbar.

Die Diagnose wurde bei allen Patienten außer bei F.G. (Tab. 7 b) durch die Operation gesichert. Nach der Höhe der peripheren Schilddrüsenhormonspiegel wurden diese Patienten in zwei Untergruppen eingeteilt, nämlich in die Gruppe der euthyreoten (N=13) und in die Gruppe der hypothyreoten (N=13) Patienten mit endokrin inaktiven HVL-Adenomen.

HVL - Insuffizienz

Serum TSH µU/ml

N=13	Geschlecht	Alter	Größe cm	Gewicht kg	Hypothyreose	Hypogonadismus	NRR-Insuffizienz	h-GH-Mangel	Chiasma-Syndrom	Sella vergrößert	PB 127 J	T3-In vitro - Test	Index des freien Schilddrüsenhormons	Basal	30'	120'	240'	TSH 30 Min.
L.M.	♂	26	160	52			ø		+	+	5,3	20,2	1,6	1,6	6,8			4,2
W.E.	♂	48	154	67	ø	+	ø		+	+	4,4	33,9	1,49	2,9	10,0	5,5		7,1
S.H.	♂	54	180	81	ø	+	ø		+	+	5,6	39,0	2,18	4,7	8,4	9,7		3,7
M.K.	♂	43	172	97	ø	+	ø		+	+	4,2	32,7	1,37	2,3	11,6	3,4		9,3
B.H.	♂	44	173	71	ø	+	ø		+	+	3,9	39,7	1,45	2,4	10,3	5,5	3,9	7,9
G.H.J.	♂	25	168	87	ø	+	ø		+	+	4,8	29,5	1,41	4,8	12,3	5,1	4,2	7,5
E.K.	♂	51	160	66	ø	+	ø		+	+	4,4	34,1	1,50	3,5	14,3	6,0		10,8
P.R.	♂	39	172	83	ø	(+)	ø		+	+	5,6	26,6	1,49	3,2	8,6	4,7	4,2	5,4
P.J.	♂	53	186	98	ø	+	ø	+	+	+	4,0	40,8	1,60	3,6	7,3	6,3	5,0	3,7
W. H.J.	♂	32	172	59	ø	+	ø	+	+	+	4,3	34,5	1,48	4,2	15,1	6,8	5,5	10,9
R.S.	♂	30	70		ø	+	ø	+	+	+	4,5	30,9	1,39	3,0	11,6	4,6	2,9	8,7
Gr.C.	♂	43	155	58	ø	ø	ø	ø	ø		4,5	36,9	1,66	3,4	24,3	8,4	5,1	20,9
L.L.	♂	26	177	83	ø	ø	ø	ø	+	+	7,4	48,5	1,7	2,0	7,8			5,8

Das Symbol (+) in der Spalte zur NRR-Funktion bedeutet: verminderte Stressfähigkeit und wird in der Tab. 8 bis 12 in dieser Bedeutung verwendet.

Das Symbol (+) in der Spalte zum Hypogonadismus bedeutet: Verdacht auf sekundären Hypogonadismus

Tab. 7 a:

Stimulation der TSH-Spiegel bei euthyreoten Patienten mit Hypophysenvorderlappen-Adenomen vor der Operation (N=13)

Angaben zur Hypophysenvorderlappenfunktion zur Beteiligung der Nn. optici (Chiasma-Syndrom), zur Sella-Größe, Schilddrüsenhormonspiegel (PB 127 I, T3-in vitro-Test, Index des freien Schilddrüsenhormons) und Serum-TSH-Spiegel, TSH-Anstieg zur 30. Min. (TSH 30 Min.) nach TRH-Stimulation

5.6.1. HVL-Funktion bei euthyreoten Patienten mit
hormonell inaktivem Adenom vor der Operation
(N=13)

Eine partielle HVL-Insuffizienz ließ sich bei 10 dieser 13 Patienten (Tab. 7 a) an einem sekundären Hypogonadismus erkennen. Drei dieser Patienten hatten gleichzeitig im Insulin-Hypoglykämie-Test einen Wachstumshormonmangel. Ein Patient zeigte eine sekundäre NNR-Insuffizienz. Ein Chiasma-Syndrom lag bei 12 Patienten vor.

5.6.1.1. Schilddrüsenfunktion und TSH-Spiegel

Bei 13 Patienten mit vorwiegend intrasellären Hypophysenvorderlappentumoren lag der Index des freien Schilddrüsenhormons (Tab. 7 a) im Normbereich.

Die Stimulation mit TRH führte in allen Fällen zu einem normalen Anstieg der Serum TSH-Spiegel zur 30. Minute. Der geringste Anstieg betrug 3,7 $\mu\text{U/ml}$ (S.H. und P.J.). Der höchste Anstieg zur 30. Minute (Δ TSH 30 Min.) betrug 20,9 $\mu\text{U/ml}$ (GR.C.).

Zur 120. Min. fielen die TSH-Spiegel wieder ab (ausgenommen S.H.). Sie zeigten somit erwartungsgemäß eine normale Stimulierbarkeit und eine normale Dynamik nach einer einmaligen schnellen intravenösen Applikation von TRH.

Normal, jedoch nicht unter der Nachweisgrenze der Methode lagen die basalen TSH-Spiegel.

HVL - Ineffizienz										Serum-TSH $\mu\text{U/ml}$									
N = 13	Name	Geschlecht	Alter	Größe cm	Gewicht kg	Hypocholesterose	Hypoparathyreismus	NMR-Ineffizienz	h-GH-Mangel	Chiasma-Syndrom	Sella vergrößert	PB 127 J	T3-In vitro-Test	SD-Index	Basal	30'	120'	240'	Δ TSH 30 Min.
	G.A. +	o	63	160	60	+	+	+	+	+	+	3,0	37,2	1,12	3,7	28,0	9,5	6,2	24,3
	S.J.	o	51	187	75	+	+	+	+	+	+	3,2	32,6	1,04	2,4	10,3	6,7	7,9	7,9
	K.A.	o	62	160	74	+	+	+	+	+	+	vers.	27,3	0,57	2,5	7,3	6,7	3,6	4,8
	Sch.F.	o	43	170	76	+	+	+	+	+	+	2,9	19,8	0,57	6,5	17,5	15,5	9,5	11,0
	R.H.	o	22	162	60	+	+	(+)	+	+	+	5,1	24,0	1,22	5,1	19,1	10,7	7,7	14,0
	P.F.	o	57	172	78	+	+	(+)	+	+	+	4,3	30,4	1,31	7,4	10,0	7,8	7,0	2,6
	W.P.	o	21	176	68	+	+	(+)	+	+	+	3,9	30,4	1,19	4,3	7,2	9,5	2,9	2,9
	F.G.	o	39	164	58	+	+	+	+	+	+	3,8	30,4	1,14	3,3	15,8	20,0	8,8	12,5
	F.D.	o	53	171	58	+	+	+	+	+	+	3,6	24,1	0,67	8,0	11,0	12,3	9,3	3,0
	S.A.	o	68	167	84	+	+	+	+	+	+	3,5	30,0	1,05	2,4	6,9		4,5	4,5
	P.S.	o	58	178	92	+	+	+	+	+	+	2,5	21,5	0,54	4,8	13,1	10,1	9,9	8,3
	N.G.	o	16	135	32	+	+	+	+	+	+	2,5	35,8	0,09	2,1	4,0	4,7	3,3	11,9
	R.G.	o	55	180	87	+	+	+	+	+	+	vers.	26,6		3,0	6,4	6,0	4,8	3,4

+ Bei G.A. besteht der Verdacht auf eine thyrotoxe Hypothyreose

Tab. 7 b :

Stimulation der TSH-Spiegel bei hypothyreoten Patienten mit Hypophysenvorderlappen-Adenomen vor der Operation (N=13)

Angaben zur Hypophysenvorderlappenfunktion, zur Beteiligung der Nn. optici (Chiasma-Syndrom), zur Sella-Größe, Schilddrüsenhormonspiegel (PB 127 J, T3-in vitro-Test, Index des freien Schilddrüsenhormons), Serum-TSH-Spiegel, TSH-Anstieg zur 30. Min. (Δ TSH 30 Min.) nach TRH-Stimulation.

5.6.2. HVL-Funktion bei hypothyreoten Patienten mit hormonell inaktiven HVL-Adenomen vor der Operation (N=13)

In Tab. 7 b wiesen 11 von 13 Patienten als Zeichen der HVL-Insuffizienz einen sekundären Hypogonadismus auf. Bei 8 Patienten war die NNR-Funktion eingeschränkt. Ein Wachstumshormonmangel ließ sich bei 3 Patienten nachweisen. Eine Beteiligung der Nn. optici ließ bei 10 Patienten ein Chiasmasyndrom erkennen.

5.6.2.1. Schilddrüsenfunktion und TSH-Spiegel

Bei diesen Patienten (N=13, Tab. 7 b) mit klinischen Zeichen einer Hypothyreose war der Index des freien Schilddrüsenhormons erniedrigt. Der niedrigste basale TSH-Spiegel betrug 2,1 $\mu\text{U/ml}$. Der höchste basale TSH-Spiegel 8,0 $\mu\text{U/ml}$ (Tab. 7 b) und befand sich damit noch fast im Normalbereich der Kontrollpersonen.

Erstaunlicherweise hatten jedoch alle Patienten nachweisbares basales TSH mit einem Mittelwert von 3,6 $\mu\text{U/ml}$ ($\bar{x}$, log.). Somit läßt sich die sekundäre Hypothyreose in diesen Fällen nicht aufgrund erniedrigter (32) bzw. nicht nachweisbarer radioimmunologischer basaler TSH-Spiegel diagnostizieren.

Die basalen TSH-Spiegel sind aber nicht wie bei einer primären thyreogenen Hypothyreose erhöht.

Trotz dieser sekundären Hypothyreose war die TSH-Freisetzung aus dem HVL in 12 von 13 Fällen durch schnell intravenöse TRH-Injektion auch normal zu stimulieren. Der geringste TSH-Anstieg zur 30. Min. unter diesen 12 Patienten betrug 2,6 $\mu\text{U/ml}$ (P.F.)

und der höchste Anstieg 24,3 $\mu\text{U/ml}$ (G.A.). Beim Patienten N.G. betrug der Anstieg nur 1,9 $\mu\text{U/ml}$ zur 30. Min. Dieser Anstieg ist zwar messbar, aber subnormal. Die Patientin G.A. (Tab. 7 b) mit dem hohen Anstieg der TSH-Spiegel auf 28 $\mu\text{U/ml}$ zur 30. Min. und dem zeitgerechten Wiederabfall hatte keine sonstigen Hinweise auf eine HVL-Insuffizienz. Sie wurde während der Untersuchung mit antikonvulsiven Medikamenten behandelt. Es ist nicht auszuschließen, daß hier der periphere Schilddrüsenhormonmangel auch auf einen Schilddrüsenhormonsynthesestörung durch die Medikation beruhte und daß der hohe TSH-Anstieg die Folge einer primär thyreogenen Hypothyreose war.

Die Dynamik der TSH-Spiegel nach TRH-Stimulation war in 6 Fällen (S.J., K.A., Sch.F., R.H., P.S., R.G.,) gekennzeichnet durch den erwarteten Wiederabfall zur 120. Min. Dies stimmt überein mit der beobachteten Dynamik bei den Kontrollpersonen und den euthyreoten Patienten mit HVL-Adenomen.

Veränderungen in der Dynamik fanden sich jedoch bei einigen Patienten.

Beim Patienten Sch.F. war der Serum-TSH-Spiegel mit 15,5 $\mu\text{U/ml}$ zur 120 Min. noch hoch. Bei 4 Patienten (W.P., F.E., F.D., N.G.) waren die stimulierten TSH-Spiegel auffälligerweise und ganz im Gegensatz zu den Kontrollpersonen in der 120. Min. höher als in der 30. Min. Bei den Patienten W.P. und F.D. und F.G. war der TSH-Anstieg zur 30. Min. normal. Bei N.G. war der TSH-Anstieg zur 30. Min. messbar, aber

niedrig, mit weiterem Anstieg zu 120. Min., um erst danach abzufallen.

Zusammenfassend fanden sich bei Patienten mit hormoninaktiven Hypophysenvorderlappentumoren vor dem operativen Eingriff bei der Hälfte normale Schilddrüsenhormonspiegel und eine normale TSH-Antwort auf TRH-Stimulation. Bei der anderen Hälfte hatten diese Patienten auch bei einer sekundären Hypothyreose dennoch einen normalen TSH-Anstieg auf TRH-Stimulation. Außerdem fanden sich in dieser Gruppe 5 Patienten mit einer veränderten TSH-Dynamik.

5.7. Stimulierbarkeit der TSH-Sekretion bei Patienten mit hormonell inaktiven HVL-Tumoren nach der Operation (N = 26)

5.7.1. HVL-Funktion

Bis auf eine Ausnahme (R.A.) hatten alle Patienten in Tab. 8 einen sekundären Hypogonadismus. Zusätzlich fand sich bei 23 von diesen 26 Patienten eine eingeschränkte NNR-Funktion, entweder als vollständige sekundäre NNR-Insuffizienz oder als verminderte Stressfähigkeit (IHT). Bei 9 Patienten ließ sich ein Wachstumshormonmangel bestätigen.

Bei allen Patienten fand sich röntgenologisch eine Vergrößerung der sella turcia.

Ein Chiasma-Syndrom wurde bei 25 Patienten beobachtet (ausgenommen P.S.), das die Ausdehnung des HVL-Adenoms nach suprasellär bewies.

SERUM TSH-SPIEGEL (μU/ml)

Name	Geschlecht	Alter	Größe cm	Gewicht kg	Hypothyreose	Hypogonadismus	NR-Ineffizienz	h-GH-Mangel	Chiasma-Syndrom	Sella vergrößert	PB 127 J	T 3-in vitro-Test	Index des freien Schilddrüsenhormons	Basal	30'	120'	240'	Δ TSH 30 Min.
S.H.	♂	54	180	70	±	+	+		+	+	4,3	34,2	1,47	1,9	4,1	1,6		2,3
W.E.	♂	48	154	70	±	+	+		+	+	5,2	37,8	1,97	4,1	4,4	4,4		0,4
R.A.	♂	16	164	51	±	±	±	±	+	+	6,0	32,8	1,97	5,4	9,6	6,9	4,4	4,2
L.L.	♂	26	177	83	+	+	±		+	+	3,6	31,8	1,15	1	5,0			4,3
R.A.	♂	64		63	+	+	±		+	+	3,0	42,2	1,27	1	2,2			1,4
A.E.	♂	62	171	76	+	+	+		+	+	1,6	23,9	0,38	1,5	1,9			0,4
F.D.	♂	54			+	+	+		+	+				1,4	1,8	0,3	0,7	0,4
B.K.	♂	55	173	80	+	+	+		+	+	1,4	30,8	0,43	4,0	4,0	3,6		0
P.J.	♂	53	186	88	+	+	+		+	+	2,2	28,9	0,64	3,8	3,9	5,8	3,5	0,1
Sch.F.	♂	43	170	66	+	+	+	+	+	+		30,6		3,7	3,3	2,4	2,9	0
A.H.	♂	63	161	66	+	+	+		+	+	2,8	28,9	0,08	3,7	3,5	3,5		0
Sp.H.	♂	59	154	68	+	+	+		+	+	3,2	31,6	1,01	4,2	5,0	3,5		0,8
H.J.	♂	55	179	94	+	+	+		+	+	3,2	36,0	1,15	11,0	10,5	11,2	11,1	0
P.F.	♂	57	172	78	+	+	+	+	+	+	3,4	35,9	1,22	3,0	3,4	3,8	3,4	0,4
R.G.	♂	55	180	87	+		+		+	+	vers. 36,7			1,9	0,4			0
L.M.	♀	26	160	52	+	+	+	+	+	+	2,2	27,1	0,59	1,0	3,4			2,4
Gr.M.	♀	63	165	79	+	+	+		+	+	1,2	20,1	0,24	5,8	7,1	7,2	6,4	1,3
E.F.	♂	57	172	94,5	+	+	+		+	+	1,1	32,0	0,35	2,5	4,5			2,0
W.P.	♂	22	178	81	+	+	+	+	+	+	2,4	29,9	0,71	3,4	5,5	6,9	5,6	2,1
M.G.	♂	23	160	60	+	+	+		+	+	2,6	29,6	0,77	3,6	6,8	6,4		3,2
R.F.	♂	40	182	76	+	+	+	+	+	+	3,8	31,9	1,21	3,2	7,0	5,0		3,8
P.R.	♂	39	172	83	+	+	(+)	+	(+)	+	3,4	27,8	0,95	3,9	8,3	4,8	3,1	4,4
P.S.	♂	58	178	92	+	±	±		±	+				3,0	13,0			10,0
Sch.M.	♀	64	169	74	+	+	+	+	+	+	4,4	26,6	1,17	3,5	17,9	8,3	4,4	14,4
S.R.	♀	53	169	60	+	+	+	+	+	+	4,0	31,0	1,24	3,7	27,7	13,8	7,2	24,0
P.H.	♀	49	155	55	+	+	+	+	+	+	1,8	28,5	0,51	5,5	29,8	33,9	18,8	24,3

(+) Bei L.L. bildete sich postoperativ das Chiasma-Syndrom zurück

Tab. 8 :

Stimulation der TSH-Spiegel bei Patienten nach operativer Entfernung eines Hypophysenvorderlappen-Adenoms (N=26)

Angaben zur Hypophysenvorderlappeninsuffizienz, zur Beteiligung der Nn.optici (Chiasma-Syndrom), zur Sella-Größe, Schilddrüsenhormonspiegel (PB 127 J, T3-in vitro-Test, Index des freien Schilddrüsenhormons), Serum-TSH-Spiegel, TSH-Anstieg zur 30. Min. (TSH 30 Min.) nach TRH-Stimulation.

der basalen TSH-Spiegel dieser Patienten betrug $2,82 \mu\text{U/ml}$ ($\bar{x}$, log.). Die Basalspiegel sind aber niedriger als die bei primärer thyreogener Hypothyreose, die bei 11 Patienten mit primärer Hypothyreose zwischen $17,5$ und $168 \mu\text{U/ml}$ lagen (57).

Bei 10 (A.E., F.D., B.K., P.J., Sch.F., A.H., Sp.M., H.J., P.F., R.G.) dieser 23 Patienten waren die TSH-Spiegel durch die einmalige schnelle TRH-Injektion nicht mehr stimulierbar. Bei diesen Patienten darf geschlossen werden, daß kein stimulierbares TSH-bildendes Gewebe mehr vorhanden war. Dadurch wird bestätigt, daß die hypophysäre thyreotrope Funktion eingeschränkt war und es sich somit um eine sekundäre Hypothyreose handelt.

Bei 5 Patienten (R.A., L.M., Gr.M., E.F., W.P.) mit zum Teil deutlich erniedrigtem Index des freien Schilddrüsenhormons und erniedrigtem PB 127 I waren die TSH-Spiegel zur 30. Min. nur gering stimulierbar. Der niedrigste Anstieg betrug $1,3 \mu\text{U/ml}$, der höchste Anstieg $2,4 \mu\text{U/ml}$. Bei diesen Patienten darf auf eine eingeschränkte thyreotrope Funktion des HVL-Lappen (eingeschränkte TSH-Reserve) selbst geschlossen werden.

8 Patienten (M.G., R.F., L.L., P.R., P.S., Sch.M.) aus dieser Gruppe zeigten trotz ihrer Hypothyreose einen normalen oder hochnormalen (S.R., P.M.) Anstieg der TSH-Spiegel zur 30. Min. nach TRH-Belastung.

5 dieser Patienten (M.G., R.F., P.R., Sch.M., S.R.) mit Hypothyreose und einer eingeschränkten Funktion der NNR und der Gonaden zeigten nach TRH-Belastung einen normalen Anstieg der TSH-Spiegel (Extremwerte betrugen $3,2$ und $24,3 \mu\text{U/ml}$) zur

5.7.2. Schilddrüsenfunktion und TSH-Spiegel

Nur 3 Patienten (S.W., W.E., R.A.) hatten nach der Operation ihres Hypophysentumors einen normalen Index des freien Schilddrüsenhormons (Tab.8). Der Patient R.A., der im Alter von 13 Jahren an einem ausgedehnten HVL-Tumor operiert worden war, zeigte p.op. ein ausreichendes Wachstum und eine Pubertät. Er war euthyreot und hatte eine normale Stimulierbarkeit der TSH-Spiegel, also eine intakte HVL-Funktion. Beim Patienten S.H. war der TSH-Anstieg zur 30. Min. mit $2,3 \mu\text{U/ml}$ gerade noch normal. Bei ihm bestand zusätzlich ein noch kompensiertes autonomes Adenom der Schilddrüse; an diesem szintigraphischen Befund ließ sich die biologische Wirksamkeit des zirkulierenden TSH indirekt ablesen. Die übrigen hypophysären Partialfunktionen dieses Patienten waren eingeschränkt. Die Patientin W.E. hatte bereits eine verminderte TSH-Antwort auf die TRH-Stimulation, aber 6 Wochen p.op. war noch keine peripher manifest gewordene Hypothyreose erkennbar (35).

23 Patienten ließen einen Schilddrüsenhormonmangel aufgrund eines erniedrigten Index des freien Schilddrüsenhormons und klinischer Zeichen einer Schilddrüsenunterfunktion erkennen. Der Schilddrüsenhormonmangel darf durch Analogieschluß zu den übrigen hypophysären Ausfällen als eine sekundäre Hypothyreose gedeutet werden.

Die basalen TSH-Spiegel lagen nur bei 2 (L.L., R.A.) von diesen 23 Patienten mit sekundärer Hypothyreose unterhalb der Nachweisgrenze der Methode. Der logarithmisch berechnete Mittelwert

30. Min. und zur 120. Min. wieder einen deutlichen Abfall, also eine normale Dynamik des TSH-Anstiegs.

Bei 3 Patienten (W.P., P.M., Gr.C.) wurde der Gipfel der TSH-Freisetzung dagegen erst zur 120. Min. erreicht. Sie hatten damit eine protrahierte Stimulierbarkeit der TSH-Spiegel.

Zusammenfassend fanden sich in der Gruppe der wegen eines Hypophysen Tumors operierten Patienten

1. Euthyreote Patienten mit normaler TSH-Antwort.
2. Hypothyreote Patienten mit normaler Antwort und normaler Dynamik der TSH-Freisetzung sowie solche mit verlängerter und überhöhter Stimulation der TSH-Spiegel,
3. Hypothyreote Patienten mit vermindertem TSH-Anstieg,
4. Patienten mit Hypothyreose und fehlender TSH-Antwort.

5.8. Stimulierbarkeit der TSH-Freisetzung bei Patienten mit Tumoren (Craniopharyngeome) mit gleichzeitig supra- und intrasellärer Ausdehnung nach der Operation bzw. Bestrahlung (N=7)

Bei 5 Patienten (K.R., E.K., St.K., St.L., F.U., Tab. 9) mit einem Craniopharyngeom war auch die intraselläre Ausdehnung des Tumors an einer vergrößerten sella und/oder an intrasellären Verkalkungen zu erkennen. Beim Patienten H.G. war wegen eines hirneigenen hypothalamischen Tumors nach versuchter Operation (Histologie: " Gliozytom ") eine " kurative " Bestrahlung der sella-Region durchgeführt worden.

HVL - Insuffizienz

Serum TSH $\mu\text{U/ml}$

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

-46-

Tab. 9 :

Stimulation der TSH-Spiegel bei Patienten nach Operation eines gleichzeitig supra- u. intrasellär wachsenden Tumors (N=7)

Angaben zur HVL-Funktion, zur Beteiligung der Nn. optici (Chiasma-Syndrom), zur Sella-Größe, Schilddrüsenhormonspiegel (PB 127 J), T 3 - in vitro-Test, Index des freien Schilddrüsenhormons).

Serum - TSH - Spiegel, TSH - Anstieg zur 30. Min. (Δ TSH 30 Min) nach TRH - Stimulation.

Zum Vergleich wurde hier außerdem eine Patientin mit einem Morbus Sheehan aufgeführt (M.A.).

Ein Chiasma-Syndrom, wies bei 6 Patienten (außer M.A.) auf eine Beteiligung der Nn. optici hin.

6 Patienten (außer F.U.) hatten eine komplette HVL-Insuffizienz, erkennbar am sekundären Hypogonadismus und der sekundären NNR-Insuffizienz und der sekundären Hypothyreose. Bei 2 Patienten (F.U., M.A.) konnte außerdem ein Wachstumshormonmangel nachgewiesen werden.

Bei 3 Patienten (St.K., St.L., A.G.) bestand ein manifester Diabetes insipidus.

Die basalen TSH-Spiegel dieser hypothyreoten Patienten waren ebenso wie bei den Patienten mit HVL-Adenomen vor bzw. nach der Operation normal, aber im Gegensatz zu primärer Hypothyreose nicht erhöht.

Der logarithmisch errechnete Mittelwert der basalen TSH-Spiegel betrug bei diesen Patienten $3,52 \mu\text{U/ml}$ ($\bar{x}$, log.).

Bei 6 Patienten - einschließlich der Patienten M.A. mit einem Sheehan-Syndrom und kompletter HVL-Insuffizienz - dieser Gruppe war die TSH-Freisetzung nicht stimulierbar.

Nur bei der Patientin F.U., bei der die NNR-Funktion lediglich in Form einer verminderten Stressfähigkeit (Insulin-Hypoglykämie-Test) gestört war, war die TSH-Freisetzung mit einem Anstieg um $2,6 \mu\text{U/ml}$ zur 30. Min. noch fast normal stimulierbar. Bei ihr war postoperativ als Zeichen des auch intrasellär wachsenden Tumors noch verkalktes Tumorgeewebe im sella-Bereich erkennbar.

5.9. Stimulierbarkeit der TSH-Freisetzung bei suprasellären Tumoren und hypothalamischen Erkrankungen (N=11).

Bei 11 Patienten wurde aufgrund der röntgenologischen und ophthalmologischen Kriterien und der Ausfälle der endokrinen Funktionen eine primär supraselläre Erkrankung diagnostiziert (Tab.10). Von diesen 11 Patienten hatten 8 (St.K., M.J., v.M.A., K.F., S.R., G.E., B.H., F.G.) supraselläre Tumoren und 3 (K.M., G.J., Mo.J.) ungeklärt hypothalamische Erkrankungen.

Bei diesen Patienten wurden 12 Belastungstests durchgeführt. Nur 2 dieser Patienten (St.K., K.M.) hatten keine Zeichen für einen peripheren Schilddrüsenhormonmangel. Der Anstieg nach TRH-Belastung war hinsichtlich der Höhe und Dynamik bei diesen beiden Patienten normal. Bei beiden Patienten lag eine Störung der gonadotropen Partialfunktion vor und zusätzlich ein zentraler Diabetes insipidus.

5.9.1. Stimulierbarkeit der TSH-Freisetzung bei sekundärer Hypothyreose aufgrund suprasellärer Tumoren

Nach klinischen Symptomen und den Schilddrüsenhormonwerten lag bei 8 von 11 Patienten (Tab.10) eine Hypothyreose vor. Die basalen TSH-Spiegel sind nicht erhöht und geben damit einen ersten Hinweis auf die sekundäre Natur ihrer Hypothyreose. Bei der Untersuchung der HVL-Funktion ergeben sich folgende Befunde:

Alle 8 Patienten hatten einen sekundären Hypogonadismus. Bei 5 Patienten wurde ein Wachstumshormonmangel nachgewiesen. Bei 4 Patienten lag eine sekundäre NNR-Insuffizienz vor und bei 2

Name	Geschlecht	Alter/ Jahre	Größe cm	Gewicht kg	Hypothyreose	Hypogonadismus	NHR-Insuffizienz	STH-Mangel	Chiasma-Syndrom	Sella vergrößert	EB 127 J.	T 3-In vitro-Test	Index des freien Schilddrüsenhormons	basal	30 Min.	120 Min.	240 Min.	TSH 30 Min.
St.K.	o	30	168	97	$\emptyset$	+	$\emptyset$	$\emptyset$	+	$\emptyset$	5,2	28,5	1,48	3,1	7,1	4,1	2,1	5,0
K.M.	o	32	175	74	$\emptyset$	+	$\emptyset$	+	$\emptyset$	$\emptyset$	6,2	33,5	2,07	2,7	13,0	6,3	6,7	10,3
M.J.	o	17	140	44	+	+	$\emptyset$	+	+	$\emptyset$	3,1	35,8	1,11	3,5	51,0	29,0		47,5
G.J.	o	27	178	83	+	+	(+)		$\emptyset$	$\emptyset$	3,7	32,6	1,21	6,2	35,0	25,5	12,4	28,8
Mo.J.	o	25	174	57	+	+	$\emptyset$	$\emptyset$	$\emptyset$	$\emptyset$	1,6	21,1	0,33	6,0	30,5	10,3	6,2	24,5
M.A.	o	17	160	51	+	+	+	+	+	$\emptyset$	3,8	29,5	1,12	2,2	18,4	1,3		16,2
K.F.	+	62	172	87	+	+	+		+	+	2,2	35,6	0,78	3,9	14,0	14,3		11,1
S.R.	o	32	157	53	+	+	$\emptyset$	+	+	$\emptyset$	4,5	24,7	1,11	3,2	14,7	13,5	6,5	11,5
G.E.	o	13	162	50	+	+	$\emptyset$		+	$\emptyset$		28,0		7,9	13,8	10,8	4,3	5,9
B.H.	o	19	145	37	+	+	+	+	+	(+)	2,1	29,9	0,36	3,6	11,1	13,9	9,2	7,5
F.G.	o	22	162	28	$\emptyset$	+	$\emptyset$	(+)	$\emptyset$	(+)	$\bar{x}=5,7$			2,1	5,7			3,6

3 Patienten: M.J., B.H., F.G.) hatten ein suprasellär wachsendes Craniopharyngom
 1 Patientin: St.K.) eine Dermoidzyste
 1 Patientin: S.R.) ein Infundibulum
 1 Patientin: G.E.) ein ektopisches Pinealom

Bei K.F. handelte es sich um ein hypothalamisches Rezidiv eines chromophoben Adenoms v. M.A. hatte eine Arachnitis optica-chiasmatica (54), später verstarb er an einem metastasierenden Pinealom mit Tumorgewebe im Hypothalamus und HVL.
 Bei K.M., G.J., Mo.J. konnte neuroradiologisch und ophthalmologisch kein Tumornachweis erbracht werden, bei diesen wurde die hypothalamische Erkrankung aufgrund der endokrinen Ausfälle angenommen.

Tab. 10:

Stimulation der TSH-Spiegel bei Patienten mit suprasellären Tumoren und hypothalamischen Erkrankungen (N=11).

Serum-TSH-Spiegel, TSH-Anstieg zur 30. Min. (Δ TSH 30 Min.) nach TRH-Stimulation, Schilddrüsenhormonspiegel (PB 127 J, T3-in vitro-Test und Index des freien Schilddrüsenhormons), Angaben zur Hypophysenvorderlappenfunktion, zur Beteiligung der Nn. optici und zur Seilagröße.

Patienten ein zentraler Diabetes insipidus (Tab.10).

Da die hypothalamisch bedingte HVL-Insuffizienz bei einigen dieser Patienten nur partiell manifest war, war die Vermutung, daß die nachgewiesene Hypothyreose sekundär sei, nur unzureichend belegt. Bei 3 Patienten (G.J., Mo.J., K.F.) wurde daher eine primäre (thyreogene) Hypothyreose durch Stimulation der ^{131}J -Aufnahme in die Schilddrüse mit exogenem TSH ausgeschlossen.

Bei allen 8 hypothyreoten Patienten wurde erwartungsgemäß nach der TRH-Stimulation ein Anstieg der TSH-Spiegel beobachtet.

Bei 3 Patienten (M.J., G.J., Mo. J.) ist der Anstieg der TSH-Spiegel zur 30. Min. erhöht und zur 120. Min. noch nicht zur Norm abgefallen. Bei den übrigen 5 Patienten fanden sich in 6 Untersuchungen zur 30. Min. normale TSH-Werte, die in einem Fall zur 120. Min. noch angestiegen waren (B.H.) und in 2 Fällen etwa gleich blieben (K.F., S.R.).

Es fanden sich also bei diesen hypothyreoten Patienten eine normale oder erhöhte TSH-Antwort auf TRH-Belastung und bei einigen Patienten eine verlängerte oder verzögerte TSH-Antwort.

5.10. Stimulierbarkeit der TSH-Freisetzung bei Patienten mit aktiver Akromegalie (N=11)

Die Diagnose der aktiven Akromegalie wurde durch die radioimmunologische Bestimmung der basalen Wachstumshormonspiegel und in 5 Fällen durch die fehlende Supprimierbarkeit der hGH-Spiegel nach oraler Glucose-Zufuhr erbracht.

Name	Geschlecht	Alter/Jahre	Größe cm	Gewicht kg	Hypoadiismus	NMR-Insuffizienz	STH ng/ml basal	STH ng/ml nach Glucose (oral)	Sella vergrößert	Strumaresektion	Hypothyreose	PB 127 I	T3-In vitro-Test	Index des freien Schilddrüsenhormons	basal	30 M.	120 M.	240 M.	TSH 30 Min.
R.H.	o	18	175	110	+	(+)	105,0		+	ø	+	4,6	26,7	1,23	4,5	8,0	5,9		3,5
Th.H.	o	44	164	64	+	+	58,0		+	ø	+				1,0	1,1	1,8	1,4	0,1
R.F.	o	48	181	109	+	ø	24,6	20,4	+	+	+	2,6	26,1	0,68	7,8	22,0	26,0		14,2
K.K.	o	68	160	52	+	ø	19,0		+	+	ø	6,5	31,5	2,05	2,6	5,8	3,2	5,0	3,2
P.T.	o	44	160	67	ø	ø	30,9	61,2	+	+	+	3,2	29,5	0,94	14,9	185,0	10,2		170,1
H.B.	o	40	170	62	+	ø	53,0	50,0	+	+	ø	5,0	30,2	1,51	6,3	40,3	14,2	8,4	34,0
R.G.	o	46	177	71	+	ø	164,0		+	+	ø	4,8	29,3	1,41	7,7	39,5	4,6		31,8
Sch.F.	o	38	185	103	+	ø	32,4	22,4	+	ø	ø	3,3	37,1	1,23	5,4	31,5	15,4	26,1	
L.G.	o	32	181	85	+	ø			+	ø	ø	3,5	39,3	1,38	51,0	132,0	76,0	81,0	
L.Ch.	o	39	171	119	+	ø			+	ø	ø	4,8	27,4	1,32	3,4	15,3	7,8		11,4
G.A.	o	31	182	90	+	ø	45,0		+	ø	ø	4,2	42,1	1,77	4,7	13,8	3,9		9,1
G.A.	o	31	182	90	+	ø	43,8	99,0	+	ø	ø	4,0	42,7	1,71	2,2	7,0	3,3		4,8

Die Akromegalie und die Hypophysenvorderlappen-Insuffizienz nach Blutung in den Hypophysenvorderlappen-Tumor bei Th.H. wurden aufgrund des klinischen Bildes diagnostiziert und durch Operation bestätigt. Bei L.Ch. wurde die aktive Akromegalie ebenfalls durch fortschreitendes akrales Wachstum diagnostiziert. Bei den + markierten Werten handelt es sich um die T₄-J-Spiegel.

Tab. 11 :

Stimulation der TSH-Spiegel bei Patienten mit aktiver Akromegalie (N=11)

Serum-TSH-Anstieg zur 30. Min. (Δ TSH 30 Min.) nach Stimulation durch TRH-Schilddrüsenhormonspiegel (PB 127 J. T3-In vitro-Test und Index des freien Schilddrüsenhormons). Angaben zur Schilddrüsenfunktion und zur Frage einer eventuell vorausgegangenen Struma-Resektion, sowie zur Hypophysenvorderlappenfunktion. Außerdem sind die basalen Wachstumshormonspiegel (STH) und in 5 Fällen auch die TSH-Spiegel nach Suppressionsversuch durch orale Glucosebelastung aufgeführt.

Bei 11 Patienten (Tab. 11) mit einer aktiven Akreomegalie wurden 12 TRH-Belastungstests durchgeführt. Eine Patientin (H.B.) war wegen dieser Erkrankung bereits bestrahlt worden. Bei 4 Patienten (R.G., L.G., R.H., G.A.) wurden auch nach der Operation (transfrontal oder transsphenoidal) erhöhte oder nicht supprimierbare Wachstumshormonspiegel nachgewiesen. Nur bei 2 Patienten (R.H. , Th.H.) bestand der Verdacht auf eine vollständige HVL-Insuffizienz und einen Schilddrüsenhormonmangel. Sie waren nicht strumareseziert.

Bei R.H. war die Stimulierbarkeit der TSH-Spiegel bei niedrig normalen Schilddrüsenhormonspiegeln und klinischen Hypothyreosezeichen gerade noch normal, während beim Patienten Th.H. nach Blutung in den HVL-Tumor bei klinisch ausgeprägter Hypothyreose die TSH-Spiegel nicht mehr stimulierbar waren.

Die Patienten mit Akromegalie und Zustand nach subtotaler Strumaresektion wegen der häufig auftretenden Schilddrüsenvergrößerung (Visceromegalie) müssen einer eingehenden kasuistischen Betrachtung unterliegen.

5 Patienten (R.F., W.K., P.T., H.B., R.G.) waren strumareseziert worden.

Außer P.T. hatte alle als Zeichen einer eingeschränkten HVL-Funktion einen sekundären Hypogonadismus. Eine eingeschränkte NNR-Funktion zeigte nur R.H. und Th.H.

Der Index des freien Schilddrüsenhormons war nur bei R.F. und P.T. erniedrigt.

Bei R.F. sind die TSH-Spiegel dennoch nur normal, stimulierbar, so daß eine auch sekundäre Hypothyreose anzunehmen ist (s. Diskussion: " relativer TSH-Mangel").

Beim Patienten P.T. muß aus dem erniedrigten Index des freien Schilddrüsenhormons nach Strumaresektion und aus dem erhöhten basalen TSH-Spiegel und überhöhten TSH-Anstieg auf eine thyreogene primäre Hypothyreose geschlossen werden.

Die Patienten H.B. und R.G. hatten normale Schilddrüsenhormonspiegel, jedoch erhöhte basale TSH-Spiegel und einen erhöhten TSH-Anstieg bei normaler Dynamik, so daß hier auf eine präklinische thyreogene Hypothyreose geschlossen werden darf.

Beim Patienten W.K. waren nach Strumaresektion keine Zeichen einer primären oder sekundären Hypothyreose ablesbar. 2 weitere Patienten Sch.F. und L.G. hatten ohne vorausgegangene Strumaresektion erniedrigte Schilddrüsenhormonspiegel und einen sekundären Hypogonadismus. Die TSH-Antwort war bei normaler Dynamik hochnormal bei Sch.F. und erhöht bei L.G. Dieser Befund ist vermutlich auf einen latenten thyreogenen Schilddrüsenhormonmangel zu beziehen.

Bei den Patienten L.Ch. und G.A. (I und II) fanden sich bei normalen Schilddrüsenhormonspiegeln normal stimulierbare TSH-Spiegel mit unauffälliger Dynamik.

5.11. Stimulierbarkeit der TSH-Freisetzung bei seltenen hormonaktiven HVL-Tumoren (N=4)

Untersucht wurden 4 Patienten mit seltenen HVL-Tumoren (Tab. 12). Die Patientin W.R. hatte einen Pro-

HVL-
Insuff.

Name	Geschlecht	Alter/Jahre	Größe cm	Gewicht kg	Hypothyreose	Hypogonadismus	PB 127 μ	T 3-In vitro-Test	Index des freien Schilddrüsenhormons	Serum-TSH μ U/ml					Δ TSH 30 Min.	Diagnose
										basal	30 Min.	120 Min.	240 Min.			
W.R.	♀	34	160	96	∅	(+)	5,0 (+)	32,5	1,63	2,3	14,1	5,3	4,1	11,8	Prolactin-produz. HVL-Tumor	
L.A.	♀	36	160	60	∅	(+)	4,6 (+)	36,3	1,69	3,9	6,1	5,2	4,1	2,2	Nelson-Tumor	
E.R.	♀	26	168	62	∅	(+)	4,9	36,1	1,77	3,1	5,9	2,4	0,8	2,8	Nelson-Tumor	
E.R. I	♂	31	175	85	∅	∅	5,6	37,7	2,11	2,3	3,3	0,5	1,2	1,0	M. Cushing	
E.R. II	♂	31	175	85	∅	∅	vers.	42,6		6,0	18,7	8,3	6,0	12,7	M. Cushing	

-54-

Das Symbol (+) bedeutet : T₄-J-Spiegel

Tab. 12:

Stimulation der TSH-Spiegel bei Patienten mit weiteren hormon-aktiven Hypophysenvorderlappen-Tumoren (N=4)

Serum-TSH-Spiegel und TSH-Anstieg zur 30. Min. (Δ TSH 30 Min) nach TRH-Stimulation, Schilddrüsenhormonspiegel (PB 127 I, T3-in vitro-Test und Index des freien Schilddrüsenhormons), Angaben zur Hypophysenvorderlappenfunktion und zur hormonellen Aktivität des Hypophysenvorderlappen-Tumors.

lactin-bildenden HVL-Tumor (75). Postoperativ zeigten sich keine Zeichen einer HVL-Insuffizienz, die Laktation blieb aber weiterhin - wenn auch vermindert - bestehen. Die Schilddrüsenfunktion war euthyreot und die TSH-Spiegel blieben normal stimulierbar.

Beim Patienten E.R. bestand ein M.Cushing (ACTH-bildendes HVL-Adenom).

Bei der Patientin L.A. kam es nach bilateraler Adrenalektomie zur Ausbildung eines ACTH-produzierenden HVL-Adenoms (Nelson-Tumor).

Beide hatten also ACTH-produzierende Tumoren. Bei einer euthyreoten Schilddrüsenfunktion dieser beiden Patienten waren die TSH-Spiegel niedrig normal stimulierbar (56).

Der Patient E.R. hatte weder vor noch nach der Operation des Hypophysentumors eine sekundäre Hypothyreose. Seine TSH-Spiegel waren präoperativ durch TRH vermindert stimulierbar, postoperativ hingegen normal stimulierbar. Diese Beobachtung stimmt überein mit der vom Patienten angegebenen Besserung von Libido und Potenz nach der Operation.

5.12. Zusammenfassung der Ergebnisse (Tab. 13) der Stimulation der TSH-Spiegel durch TRH bei hormoninaktiven Tumoren des HVL und der suprasellären-hypothalamischen Region:

Wir fanden bei 70 Patienten folgende Befundkonstellationen:

1. Unbehandelte intra- nach suprasellär reichende Tumoren:
normale Schilddrüsenhormonwerte und normal stimulierbare TSH-Spiegel.

Δ TSH 30 Min. Normalbereich 2,7-23,6 μ U

	N		N	< 2,7	2,7 - 23,6	> 23,6
HVL - Adenome präop. (inaktiv)	26	euthyreot hypothyreot	13 13	2	13 (11)	(1)
HVL - Adenome postop. (inaktiv)	26	euthyreot hypothyreot	3 23	(2) 15	1 (6)	(2)
Supra ⁺ intrasell. Tu. Postop. + Sheehan-S.	7	euthyreot hypothyreot	0 7	6	(1)	
Suprasell. Erkr.	11	euthyreot hypothyreot	2 9		2 6	(3)

Tab. 13:

Zusammenfassende Darstellung der Stimulierbarkeit der TSH-Spiegel bei allen untersuchten Patienten mit hypophysären Tumoren und hypothalamischen Erkrankungen (N = 70).

2. Unbehandelte intra- nach suprasellär reichende Tumoren:

sekundär hypothyreote Patienten hatten bis auf 2 erstaunlicherweise ebenfalls normal oder hochnormal stimulierbare TSH-Spiegel.

3. Behandelte, d.h. operierte Patienten mit HVL-Tumoren mit sekundärer Hypothyreose:

nur 15 von 23 zeigten die erwartete verminderte Stimulierbarkeit der TSH-Spiegel.

4. 8 von 23 sekundär hypothyreoten behandelten Patienten hatten auch postoperativ noch stimulierbare TSH-Spiegel.

5. Patienten mit primär suprasellären- nach intrasellär reichenden Prozessen waren postoperativ hypothyreot und die TSH-Spiegel waren durch TRH nicht mehr oder vermindert stimulierbar.

6. Patienten mit suprasellären Erkrankungen, bei denen intaktes HVL-Gewebe in der Sella vermutet werden darf, haben in erwarteter Weise stimulierbare TSH-Spiegel, allerdings zum Teil mit veränderter Dynamik.

Aus diesen Befunden läßt sich ableiten, daß bei Patienten mit HVL-Tumoren die sekundäre Hypothyreose - verglichen mit den niedrigen Schilddrüsenhormonspiegeln - zwar mit einer inadäquat erniedrigten TSH-Sekretion (Basalspiegel) einhergeht, daß aber kein absoluter TSH-Mangel besteht und die TSH-Sekretion in der Mehrzahl der Fälle durch TRH normal stimulierbar ist.

Daher erhoben sich die Fragen, ob

1. die Berechnung des Integrals unter der Kurve des TSH-Anstiegs über 120 Min. bei Patienten mit sekundärer Hypothyreose eine schärfere Abgrenzung gegen gesunde Kontrollpersonen ermöglicht und ob
2. eine Stimulation der TSH-Sekretion über einen Zeitraum von 4 Stunden mit 1000 μg TRH zu einer besseren diagnostischen Trennschärfe zwischen normalen Kontrollpersonen und Patienten mit einer HVL-Schädigung durch Tumoren führt.
6. Vergleich der diagnostischen Aussagekraft des TRH-Kurztests mit 200 μg , der TRH-Belastung mit 200 μg unter Berücksichtigung der gesamten TSH-Antwort bis zur 240. Minute, der TRH-Infusionsbelastung mit 1000 μg TRH.

Die Höhe der Stimulierbarkeit der TSH-Spiegel durch 200 μg TRH und die Grenzen des Normalbereichs des TSH-Anstiegs zur 30 .Min. (Δ TSH 30 Min.) wurden bereits besprochen.

Um eine genauere Beurteilung der Stimulierbarkeit der TSH-Spiegel der Patienten mit HVL-Tumoren und sekundärer Hypothyreose zu erhalten, wurde versucht, die Trennschärfe des TRH-Belastungstests durch Modifizierung des Tests bzw. seiner Auswertung zu verbessern.

Dazu wurde

1. Der TRH-Test bei Patienten mit Hypophysenerkrankungen und Kontrollpersonen mit 200 μg - wie beschrieben - durchgeführt und dabei die gesamte TSH-Antwort über 240 Min. als

Integral über die Zeit ($\int_0^{240} \Delta \text{TSH}$) nach schneller i.v. Injektion berechnet.

2. Bei den gleichen Patienten wurde ein Infusionstest mit 1000 µg TRH durchgeführt. Dieser Test sollte zeigen, ob bei Patienten mit HVL-Insuffizienz die hypophysäre TSH-Reserve durch eine protrahierte Stimulation über 4 Stunden erschöpfbar wäre.

Zur Auswertung wurde das Integral unter der Kurve der individuellen TSH-Anstiege nach Stimulation mit 200 µg TRH bzw. 1000 µg TRH bis zur 240. Min. errechnet. Von diesem Integral wurde das Produkt aus dem basalen TSH-Spiegel und der Zeit (240 Min.) abgezogen.

$$\int_0^{240} \text{TSH} - \int_0^{240} \text{Basal-TSH} = \int_0^{240} \Delta \text{TSH} \quad (\mu\text{U} \times \text{ml}^{-1} \times \text{min.})$$

(Die Berechnung erfolgte mit einem Tisch-Computer (Olivetti-Programma 102)).

Die nachstehende Tab. 14 zeigt zusammenfassend bei Kontrollpersonen die logarithmischen Mittelwerte mit zweifacher Standardabweichung der TSH-Antwort unter Berücksichtigung der gesamten TSH-Antwort über die Testzeit ($\int_0^{240} \Delta \text{TSH}$) nach Stimulation mit 200 µg TRH sowie nach Stimulation mit 1000 µg TRH in einer kontinuierlichen Infusion.

Der mittlere TSH-Anstieg ($\int_0^{240} \Delta \text{TSH}$) über 240 Minuten nach 200 µg TRH i.v. lag bei Kontrollpersonen (N=8, Tab. 14) unter Annahme einer logarithmischen Normalverteilung mit einem Mittel-

Kontrollpersonen	$\bar{x}, \log. \int_0^{240} \Delta \text{TSH}$	Normalbereich
200 µg	1190	504 - 2760
1000 µg	3840	1630 - 9070

Tab. 14 :

TSH-Antwort nach 200 µg TRH i.v. bzw. nach 1000 µg TRH
als Infusion bei Kontrollpersonen (N=8)

wert bei $1190 \mu\text{U} \times \text{ml}^{-1} \times \text{Min.}$ ($\bar{x}$, log.).
Der logarithmisch ermittelte Normalbereich erstreckte sich von $504\text{--}2760 \mu\text{U} \times \text{ml}^{-1} \times \text{Min.}$ ($\bar{x} \pm 2s$, log.). Der geringste Anstieg betrug $565 \mu\text{U} \times \text{ml}^{-1} \times \text{Min.}$, und der höchste $2108 \mu\text{U} \times \text{ml}^{-1} \times \text{Min.}$

Der mittlere TSH-Anstieg ($\int_0^{240} \Delta \text{TSH}$) über 240 Min. nach Stimulation mit $1000 \mu\text{g}$ TRH als Infusion lag bei den Kontrollpersonen ($N=8$, Tab. 14) unter Annahme einer logarithmischen Normalverteilung mit einem Mittelwert bei $3840 \mu\text{U} \times \text{ml}^{-1} \times \text{Min.}$ ($\bar{x}$, log.).
Der logarithmisch ermittelte Normalbereich erstreckte sich von $1630 - 9070 \mu\text{U} \times \text{ml}^{-1} \times \text{Min.}$ ($\bar{x} \pm 2s$, log.).
Der geringste Anstieg betrug $8,7 \mu\text{U} \times \text{ml}^{-1} \times \text{Min.}$ und der höchste $47,3 \mu\text{U} \times \text{ml}^{-1} \times \text{Min.}$ zur 240. Minute.

6.1. Vergleich der beiden Testergebnisse bei Kontrollpersonen

Bei 8 euthyreoten Kontrollpersonen wurde der TRH-Stimulationstest mit insgesamt $1000 \mu\text{g}$ TRH (s. Methodik) über 4 Stunden durchgeführt und im Abstand von 4 bis 6 Tagen beim Stimulationstest mit $200 \mu\text{g}$ TRH zum Vergleich die TSH-Spiegel über 4 Stunden verfolgt. Das Integral des TSH-Anstiegs nach Stimulation mit $200 \mu\text{g}$ TRH schneller i.v. Injektion über 4 Stunden und das Integral nach Stimulation mit $1000 \mu\text{g}$ TRH über 4 Stunden wurde wie oben beschrieben berechnet und die Trennschärfe beider Untersuchungsergebnisse verglichen.

6.2. Vergleich der Ergebnisse der Stimulation der TSH-Sekretion durch $200 \mu\text{g}$ und $1000 \mu\text{g}$ TRH bei Patienten mit HVL-Erkrankungen

Die Ergebnisse der Tests bei Kontrollpersonen werden der Beurteilung der Ergebnisse bei den

Name	Geschlecht	Alter/Jahre	Größe cm	Gewicht kg	Kontrollen mit 200 µg +										1000 µg TRH									
					(µu / ml TSH im Serum)										(µu / ml TSH im Serum)									
					0'	5'	10'	20'	30'	60'	120'	240'	7 TSH 30	7 TSH 240	0'	5'	10'	20'	30'	60'	120'	240'	7 TSH 240	7 TSH 240
W.J.	♂	21	182	73	1,0	2,2	9,8	11,0	11,5	9,0	4,8	1,4	10,5	2107,8	0,3	5,0	8,6	11,5	14,0	15,5	24,0	31,5	31,2	3459,8
R.A.	♀	56	178	73	1,8	4,5	8,0	10,1	11,4	8,0	6,0	3,5	9,6	1094,0	3,3	6,1	10,0	13,0	13,7	13,8	25,0	24,0	20,7	4024,8
N.N.	♀	43	174	73	2,9	4,7	6,7	9,0	10,0	7,7	4,1	2,9	7,1	564,5	2,2	3,8	7,3	11,2	10,8	10,7	11,5	16,7	14,5	2307,8
W.G.	♂	16	175	80	2,0	8,8	14,0	12,0	9,1	7,1	4,7	1,5	7,1	808,5	3,5	16,3	19,0	21,8	21,5	14,5	20,5	33,0	29,5	4518,3
Sch.	♂	37	162	52	3,7	4,1	15,2	19,2	17,1	14,1	7,0	5,3	13,4	1372,3	2,7	12,0	15,0	28,0	24,0	23,5	38,0	50,0	47,3	7768,8
E.A.	♀	18	156	47	1,8	2,8	5,3	6,5	9,7	8,4	6,5	2,7	16,5	1603,0	2,3	5,1	9,2	12,3	13,1	14,5	24,5	50,0	8,7	3405,8
E.M.	♀	21	158	72	1,4	4,8	15,8	14,0	17,7	15,3	6,3	0,9	7,9	1010,3	2,9	6,0	6,5	8,1	12,5	19,0	34,0	34,0	31,2	5687,9
L.E.	♀	21	158	72	1,4	4,8	15,8	14,0	17,7	15,3	6,3	0,9	16,3	1613,5	0,5	6,5	7,2	7,8	7,7	7,4	10,5	13,2	12,7	2269,8

Tab. 15 a1
Serum-TSH-Spiegel nach Stimulation mit 200 µg TRH i.v.
und mit 1000 µg TRH als Infusion bei Kontrollpersonen
(N = 8)

Name	Geschlecht	Alter/Jahre	Größe cm	Gewicht kg	HYPOPHYSENTUMOREN MIT 200 µg +										1000 µg TRH									
					(µl / ml TSH im Serum)										(µl / ml TSH im Serum)									
					0'	5'	10'	20'	30'	60'	120'	240'	Δ TSH 30'	Δ TSH 240'	0'	5'	10'	20'	30'	60'	120'	240'	Δ TSH 240'	Σ TSH 240'
P.S.	♂	58	178	72	4,8	4,8	7,0	10,3	13,1	14,2	10,1	9,9	8,3	1443,5	2,9	7,9	11,9	16,4	17,9	21,6	32,5	37,0	34,1	6079,0
D.A.	♂	23	166	50	4,1	5,0	9,6	17,2	19,0	14,7	9,0	4,9	14,9	1440,8	2,5	3,9	6,9	13,8	15,2	18,2	30,9	32,5	30,0	5469,5
G.J.	♂	58	172	58	1,3	1,9	2,4	2,6	3,0	3,2	1,8	1,7	2,7	212,8	1,2	1,3	1,2	1,1	1,7	1,6	1,7	2,0	0,8	120,5
R.H.	♂	23	162	61	2,2				7,0		2,5	1,9	4,8		2,9	8,9	11,4	15,0	13,7	13,0	15,0	18,0	15,1	2880,3
S.A.	♂	68			2,4	3,9	5,9	7,0	6,9	9,2	5,9	4,2	4,9	898,8	3,0	4,7	6,0	7,7	2,9	8,0	9,6	24,2	21,2	2287,0

Tab. 15 b.:

Serum-TSH-Spiegel nach Stimulation mit 200 µg TRH i.v. und mit 1000 µg TRH als Infusion bei Patienten mit Hypophysen-vorderlappentumoren (N = 5)

Patienten mit hypophysären Erkrankungen nach Langzeitstimulation zugrunde gelegt.

Berücksichtigt man den gesamten TSH-Anstieg über 240 Min. ($\int_0^{240} \Delta \text{TSH}$) nach 200 µg TRH i.v. Injektion, so fällt der TSH-Anstieg der Patienten in den Bereich der Kontrollpersonen. Aus diesem Vergleich läßt sich ablesen, daß die Berücksichtigung des TSH-Anstiegs über die gesamte Zeit nach 200 µg TRH keine bessere Abgrenzung der Patienten mit HVL-Insuffizienz bzw. der Patienten mit HVL-Tumoren ohne sekundäre Hypothyreose (Tab. 15 b) von Gesunden zuläßt (Tab. 15 a).

Im einzelnen fand sich bei 4 von 5 Patienten mit einer HVL-Erkrankung nach schneller i.v. Injektion von 200 µg TRH eine normale Stimulierbarkeit der TSH-Spiegel zur 30. Min. (Abb. 6 a), bei 1 Patienten (G.J.) erfolgte kein ausreichender Anstieg zur 30. Min. Diese 4 Patienten haben ein normales Integral des TSH-Anstiegs über 240 Min. ($\int_0^{240} \Delta \text{TSH}$), während der eine Patient (G.J. s. oben) wieder nur vermindert stimulierbar war, wenn man das Integral über 240 Min. berücksichtigt. Vergleicht man den Anstieg der TSH-Spiegel nach Stimulation mit 1000 µg TRH bei Patienten mit HVL-Erkrankungen über 4 Stunden ($\int_0^{240} \Delta \text{TSH}$) mit dem entsprechenden TSH-Anstieg bei Kontrollpersonen, so ergibt sich wiederum das gleiche Bild. Der eine Patient mit unzureichender Stimulierbarkeit der TSH-Spiegel nach Injektion mit 200 µg TRH ist auch durch Infusion mit 1000 µg TRH nicht stimulierbar (Abb. 6 b).

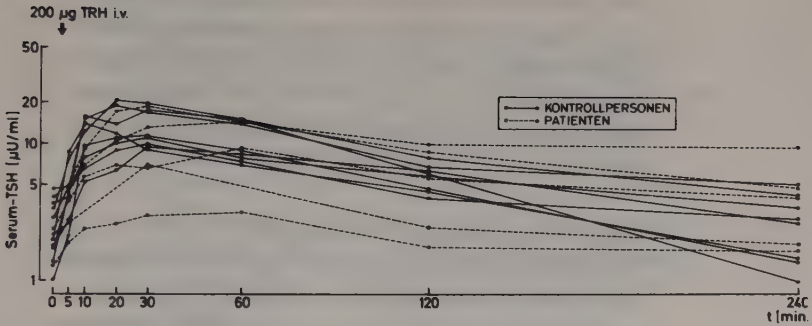


Abb. 6 a:

Serum-TSH-Spiegel nach Stimulation mit 200 µg TRH i.v. bei Kontrollpersonen (N=8) und Patienten mit Hypophysenvorderlappentumoren (N=5).

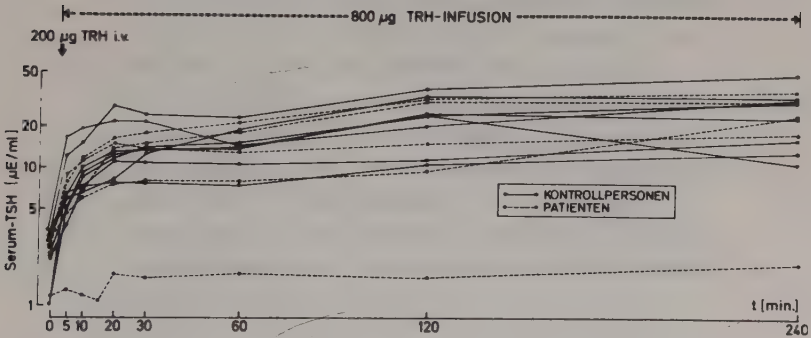


Abb. 6 b:

Serum-TSH-Spiegel nach Stimulation mit 1000 µg TRH als Infusion bei Kontrollpersonen (N=8) und Patienten mit Hypophysenvorderlappentumoren (N=5).

Die anderen Patienten mit HVL-Erkrankungen, von denen 3 einen peripheren Schilddrüsenhormonmangel hatten, zeigten auch bei dieser Stimulation mit 1000 µg TRH per infusionem ein normales Integral des TSH-Anstiegs über 240 Min. ($\int_0^{240} \Delta \text{TSH}$, Tab. 15 b).

Die Untersuchungen zeigen also für alle hier angewandten Modifikationen der TRH-Belastung und ihrer Auswertung die gleiche diagnostische Trennschärfe, d.h. eine erschöpfbare TSH-Sekretion bei Patienten mit sekundärer Hypothyreose ließ sich durch Steigerung der TRH-Dosis und Verlängerung der Stimulationszeit nicht erkennen.

7. Diskussion

Unter den Patienten mit Tumoren im Bereich der Hypophyse und den Patienten mit Erkrankungen im suprasellären-hypothalamischen Gebiet findet man bei vielen neben einer klinisch unbemerkten somatotropen HVL-Insuffizienz (Wachstumshormon und Prolactin) klinische Zeichen eines peripheren Mangels an gonadalen, thyreoidalen und adrenalen Hormonen.

Seit mehr als 30 Jahren war aus tierexperimentellen Untersuchungen (34) der stimulierende und hemmende Einfluß des Hypothalamus auf die Funktionen des Hypophysenvorderlappens zu vermuten. Für die thyreotrope Hypophysenvorderlappenfunktion kennt man bis heute nur den stimulierenden Effekt des hypothalamischen thyreotropin-releasing-Hormons (TRH). Diese stimulierende Substanz, die extraktiv aus dem Hypothalamus gewonnen werden kann, ist in ihrer biologischen Aktivität von dem synthetischen L-Pyroglutamyl-L-Histidin-L-Prolinamid nicht zu unterscheiden (6,12,17,49,62,63). Sie stimuliert neben der TSH-Freisetzung auch die Prolactin-Freisetzung aus dem Hypophysenvorderlappen beim Menschen (7,20,40).

In der Humanmedizin ging das pathophysiologische Konzept zur Erklärung der hypophysären sekundären Hypothyreose von der Vorstellung aus, daß ein Untergang des HVL-Gewebes über ein nicht näher zu quantifizierendes Maß hinaus zum Man-

gel an TSH-bildenden Gewebe führt und daher die Schilddrüse vermindert stimuliert wird. Bei hypothalamischen Erkrankungen hingegen nahm man einen Mangel der hypophyseotropen Substanz TRH als Ursache für die sekundäre Hypothyreose an.

Ausgehend von diesem Konzept konnte man erwarten, daß bei einer Hypothyreose aufgrund einer hypophysären Erkrankung die hypophysär angreifende Stimulation der TSH-Sekretion mit dem synthetischen thyreotropin-releasing-Hormon (TRH) nicht zu einem Anstieg der TSH-Spiegel führen würde, während bei hypothalamischen Erkrankungen mit noch erhaltenem HVL-Gewebe diese stimulierende Substanz TRH einen TSH-Anstieg induzieren müsse. Damit wäre eine lokalisatorische Differentialdiagnose zwischen hypophysärer und hypothalamischer Hypothyreose möglich gewesen.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung an Patienten mit HVL-Tumoren und hypothalamischen Erkrankungen lassen nun erkennen, daß das o.g. pathophysiologische Konzept nicht für alle Patienten mit sekundärer Hypothyreose zutrifft (18,19,20,31,57,58). Bei einem thyreogenen Schilddrüsenhormonmangel - also einer primären Hypothyreose - sind die basalen Serum-TSH-Spiegel um eine Zehnerpotenz höher als bei Schilddrüsengesunden (57). Bei der Hyperthyreose liegen sie dagegen unter der Nachweisgrenze der radioimmunologischen Meßmethode. Aber auch bei Gesunden sind in etwa der Hälfte der untersuchten Personen mit dieser Methode keine meßbaren basalen TSH-Spiegel nachweisbar, so daß diese Methode nicht zwischen normalen und erniedrigten Basalspiegeln unterscheiden kann (15).

Bei den Patienten, die wegen eines HVL-Tumors operiert worden waren, lagen die basalen TSH-Spiegel im Normbereich. Folglich wurde noch radioimmunologisch meßbare TSH-Aktivität gebildet.

Bei dieser sekundären Hypothyreose sind die Basalspiegel jedoch im allgemeinen nur normal. Dieser Befund zeigt also, daß die basale TSH-Sekretion über den Rückkopplungsmechanismus nicht mehr in adäquater Höhe an den Schilddrüsenhormonmangel angepaßt werden kann. Im Gegensatz zur primären Hypothyreose läßt sich daher die Diagnose der sekundären Hypothyreose nicht an den TSH-Basalspiegeln ablesen, da diese von normalen Spiegeln nicht zu unterscheiden sind.

Durch exogen zugeführtes TRH konnten die noch vorhandenen TSH-bildenden Zellen des Hypophysenvorderlappens bei der Mehrzahl der operierten Patienten nicht mehr stimuliert werden, d.h. kein Anstieg der TSH-Spiegel gefunden werden. Diese Patienten, von denen 23 klinisch und nach den peripheren Schilddrüsenhormonspiegeln hypothyreot und 3 noch euthyreot waren, hatten neben der fehlenden Stimulierbarkeit der TSH-Spiegel alle eine vollständige HVL-Insuffizienz. Analog zur fehlenden Stimulierbarkeit der TSH-Spiegel kann man für die anderen hier untersuchten endokrinen Funktionen, die in Beziehung zur Hypophyse und zum Hypothalamus stehen, vermuten, daß es auch für diese an funktionsfähigem HVL-Gewebe mangelt und damit eine glandotrope HVL-Insuffizienz

bestand. Die Ursache für die HVL-Insuffizienz ist also bei diesen Patienten in der Hypophyse selbst zu suchen. Bei den meisten Patienten, die wegen eines Hypophysentumors operiert worden waren, darf also die sekundäre Hypothyreose tatsächlich auf ein Fehlen des stimulierbaren TSH-bildenden Gewebes zurückgeführt werden.

Die Befunde der Patienten mit Tumoren mit gleichzeitig supra- und intrasellärer Ausdehnung nach operativen Eingriffen und der Befund einer Patientin mit einem Sheehan-Syndrom ergaben mit einer Ausnahme (Tab.13) ebenfalls das Bild einer vollständigen HVL-Insuffizienz mit fehlender Stimulierbarkeit der TSH-Spiegel. Bei diesen zeigte also eine fehlende Stimulierbarkeit der TSH-Sekretion ebenfalls eine thyreotrope Insuffizienz des Hypophysenvorderlappens durch den Tumor oder die Operation an.

Überraschend waren die Ergebnisse bei noch nicht operierten Patienten, bei denen eine vergrößerte Sella, ein Chiasma-Syndrom und die endokrinen Ausfälle ein HVL-Adenom mit suprasellärer Ausdehnung anzeigten. Die Vermutung, daß die HVL-Insuffizienz dieser Patienten ebenfalls ausschließlich hypophysär bedingt sei, lag nahe und gab den Ansatz zur Frage nach der lokalisationsdiagnostischen Aussagekraft des TRH-Tests. Unerwarteterweise fand sich jedoch eine stimulierbare TSH-Sekretion bei 12 von 13 schon präoperativ hypothyreoten

Patienten mit einem HVL-Adenom. Von 23 bereits operierten hypothyreoten Patienten hatten 8 ebenfalls noch einen TSH-Anstieg im Serum nach TRH-Stimulation (Tab. 13).

Bei Tumoren und Erkrankungen im Bereich des Hypothalamus ohne intraselläre Beteiligung mit " sekundärer " HVL-Insuffizienz kommt dagegen aufgrund der Lokalisation der Schädigung von vornherein ein Mangel an releasing-Hormonen als Ursache der Vorderlappeninsuffizienz in Frage. Dies wird durch die Stimulierbarkeit der TSH-Sekretion bestätigt.

Für die unerwartete Stimulierbarkeit der TSH-Sekretion (32, 54) bei hypothyreoten Patienten mit einem HVL-Adenom gibt es zwei hypothetische Erklärungsmöglichkeiten.

1. Bei niedrigen Schilddrüsenhormonspiegeln gelangt das endogene TRH über die Portalgefäße des Hypophysenstiels (19, 56, 58, 60) nicht mehr zu den noch vorhandenen TSH-bildenden HVL-Zellen, weil die nach suprasellär ausgedehnten Tumoren zur Kompression des Hypophysenstiels und damit zur Okklusion der Portalgefäße führen könnten. Exogenes TRH hingegen kann über den großen Kreislauf (Aa. hypophysariae, 76) die thyreotropen Zellen erreichen und damit eine TSH-Freisetzung induzieren, die von der der Kontrollpersonen qualitativ und quantitativ nicht zu unterscheiden ist. Die Ursache der sekundären Hypothyreose für diese Patienten wäre also eine Okklusion des portalen Gefäßsystems.

Aber auch eine zweite Hypothese kann diesen Befund erklären:

Wenn nämlich die supraselläre Ausdehnung der Tumoren, die auch an der Opticusatrophie erkennbar wird, zu einer Druckschädigung des Hypothalamus selbst geführt hat, kann dadurch auch ein Ausfall der endogenen hypophyseotropen Hormone (Releasing-Hormone und Inhibiting-Faktoren (16,58) hervorgerufen werden. Exogenes TRH trifft nun erhaltene TSH-bildende Zellen (18,57), die mit einer TSH-Freisetzung in die Blutbahn antworten. Nach dieser Hypothese hätten diese Patienten eine hypothalamisch bedingte Hypothyreose.

Bei Überprüfung der HVL-Funktionen von Patienten mit langsam wachsenden Hypophyentumoren findet man im allgemeinen zuerst einen Ausfall der Wachstumshormonsekretion, dann eine Einschränkung der gonadotropen Partialfunktion und später eine sekundäre Hypothyreose, während die corticotrope Partialfunktion zuletzt klinisch manifest versagt. An welcher Stelle dieser funktionellen Sequenz der Ausfall der Prolactinsekretion steht, ist bis heute noch nicht geklärt. Auch bei sekundärem hypophysärem Hypogonadismus bleibt die LH-Sekretion durch Releasing-Hormon längere Zeit stimulierbar (72), während für die corticotrope Funktion dazu keine Befunde vorliegen. Die Wachstumshormonsekretion ist von einem hypophysären Angriffspunkt (Arginin) aus schon frühzeitig nicht mehr stimulierbar. Diese Reihenfolge der Ausfälle der einzelnen HVL-Funktionen läßt bei langsam einsetzender Schädigung vermuten, daß für die einzelnen hypophysären Funktionen unterschiedliche Empfindlich-

keiten gegen den Druck eines wachsenden Tumors auf das Restgewebe oder gegen die funktionelle (und anatomische) Unterbrechung der hypothalamisch-hypophysären Funktionseinheit bestehen.

Die Dynamik der TSH-Antwort nach TRH-Belastung zeigt sowohl bei Patienten mit HVL-Adenom als auch bei Patienten mit hypothalamischen Erkrankungen inkonstant eine Verzögerung des Maximums der TSH-Antwort auf TRH sowie eine Verzögerung des Wiederabfalls des TSH-Spiegels. Da diese Veränderung sowohl bei Patienten mit einem HVL-Tumor wie bei denen mit einem primär hypothalamischen Prozess beobachtet wurde, läßt sich aus diesem Befund keine Differentialdiagnose zwischen einer hypophysären und einer hypothalamischen Erkrankung ableiten. Dieser Befund steht im Gegensatz zu den von HALL zuerst beschriebenen Veränderungen der TSH-Dynamik (32), welche er als Zeichen für eine hypothalamische Ursache der Hypothyreose deutet.

Unsere Ergebnisse lassen bei Erkrankungen im hypophysär-hypothalamischen Bereich unter Berücksichtigung der TSH-Antwort auf die TRH-Stimulation, der peripheren Schilddrüsenhormonspiegel und der Ausdehnung der Erkrankung 3 charakteristische Befundkonstellationen erkennen:

1. Die fehlende Stimulierbarkeit der TSH-Sekretion läßt bei intrasellären nach suprasellär reichenden HVL-Tumoren mit sekundärer Hypothyreose auf eine
t h y r e o t r o p e H V L - I n -
s u f f i z i e n z schließen.

2. HVL-Tumoren mit intra- und suprasellärer Ausdehnung und einer sekundären Hypothyreose sowie einer erhaltenen Stimulierbarkeit der TSH-Sekretion durch TRH lassen darauf schließen, daß die sekundäre Hypothyreose nicht in allen Fällen auf einer thyreotropen HVL - Insuffizienz beruht.
3. Supraselläre Tumoren oder hypothalamische Erkrankungen mit sekundärer Hypothyreose und noch erhaltener Stimulierbarkeit der TSH-Spiegel lassen erkennen, daß TSH-bildendes Gewebe im HVL erwartetermaßen erhalten ist und die sekundäre Hypothyreose als Folge eines endogenen TRH-Mangels angesehen werden muß.

Gegen die bereits vorher angesprochene Deutung, daß ein relativer TSH-Mangel im Vergleich zur primären Hypothyreose die Folge einer unvollständigen Insuffizienz der thyreotropen Partialfunktion sei, sprechen die Ergebnisse der TRH-Infusionstests mit protrahierter Stimulation über 4 Stunden.

Diese Belastungstests ließen bei Patienten mit sekundärer Hypothyreose, bei denen im Kurztest eine normale TSH-Antwort zu erzielen war, keine Erschöpfbarkeit der TSH-Antwort in der Zeit im Vergleich zu Kontrollpersonen erkennen. Die peripheren Schilddrüsenhormone (T_3 und T_4) wurden nicht gemessen (46). Möglicherweise deuten diese Befunde darauf hin, daß die physiologische Rolle des endogenen TRH in einer " Sensibilisierung " des HVL gegen das Absinken der peripheren Schilddrüsenhormonspiegel liegt.

Legt man also der Beurteilung einer sekundären Hypothyreose die Stimulierbarkeit der TSH-Spiegel zugrunde, so zeigt sich, daß nicht zwischen einer primär hypophysären und einer hypothalamischen Erkrankung differenziert werden kann, abgesehen von den Fällen mit fehlender TSH-Antwort auf TRH.

Bis zur Einführung von Funktionstests mit besser lokalisationsdiagnostischer Trennschärfe sollte daher zunächst in diesen Fällen von einer zentralen Hypothyreose bzw. einer hypothalamisch-hypophysären Hypothyreose gesprochen werden.

8. Zusammenfassung

Untersucht wurden die Serum-TSH-Spiegel vor und nach Stimulation durch TRH bei Kontrollpersonen.

Die vor der TRH-Stimulation abgenommenen basalen radioimmunologisch bestimmten Serum-TSH-Spiegel von Kontrollpersonen liegen unter Annahme einer logarithmischen Normalverteilung zwischen 1,31 - 5,99 $\mu\text{U/ml}$.

Nach Injektion von 500 μg TRH zeigt sich im Anstieg der TSH-Spiegel verglichen mit dem TSH-Anstieg der TSH-Spiegel nach Injektion von 200 μg TRH kein signifikanter Unterschied.

Die männlichen und weiblichen Kontrollpersonen zeigten zu keinem Zeitpunkt der Untersuchung statistisch erfaßbare Unterschiede, so daß man die Personen zu einem Kontrollkollektiv zusammenfassen konnte.

Das Maximum der TSH-Antwort nach TRH-Stimulation wurde für die Mehrzahl der untersuchten Personen zur 30. Minute gemessen, so daß als Maß für die Stimulierbarkeit der TSH-Spiegel der Anstieg zur 30. Minute (Δ TSH 30 Min) berücksichtigt wurde.

Die Einzelwerte des TSH-Anstiegs sind bei den untersuchten Kontrollpersonen logarithmisch normal verteilt. Bei Annahme einer logarithmischen Normalverteilung liegt der Normalbereich des TSH-Anstiegs (Δ TSH 30 Min.), der aus diesem Kontrollkollektiv errechnet wurde, zwischen 2,73 - 23,6 $\mu\text{U/ml}$ ($\bar{x}$, log. $\pm 2 s$) mit einem Mittelwert von 8,02 $\mu\text{U/ml}$ ($\bar{x}$, log.).

Die Überprüfung der Stimulierbarkeit der TSH-Sekretion bei Patienten mit Hypophysentumoren und hypothalamischen Erkrankungen ergab folgende Befunde:

Euthyreote Patienten mit Hypophysenvorderlappentumoren (N = 13) zeigen eine normale Stimulierbarkeit der TSH-Spiegel vor und nach operativer Entfernung des Hypophysenvorderlappentumors.

In der Gruppe der schon praeoperativ hypothyreoten Patienten (N = 13) war die TSH-Freisetzung aus dem Hypophysenvorderlappen in 12 von 13 Fällen erstaunlicherweise ebenfalls normal zu stimulieren. Jedoch zeigten 5 Patienten eine veränderte TSH-Dynamik in Form eines verzögerten Wiederabfalls der TSH-Spiegel. Die basale Sekretion kann über den Rückkopplungsmechanismus nicht mehr in adäquater Höhe an den Schilddrüsenhormonmangel angepaßt werden. Durch exogene Zufuhr von TRH können jedoch die noch vorhandenen TSH-bildenden Zellen des Hypophysenvorderlappens zur TSH-Freisetzung angeregt werden.

Patienten mit Tumoren (Craniopharyngeome) mit gleichzeitig supra- und intrasellärer Ausdehnung nach der Operation bzw. Bestrahlung (N = 7) zeigen in 6 Fällen keine Stimulierbarkeit der TSH-Spiegel. Bei 1 Patientin war die TSH-Freisetzung noch fast normal. Diese Befunde zeigen, daß das TSH-bildende Gewebe vollständig fehlt und in Analogie zu den fehlenden übrigen Hypophysenvorderlappenfunktionen eine thyreotrope HVL-Insuffizienz vorliegt.

In der Gruppe der Patienten mit suprasellären Tumoren und hypothalamischen Erkrankungen (N = 11) waren 2 Patienten euthyreot und zeigten erwartungsgemäß eine normale Stimulierbarkeit und Dynamik der TSH-Spiegel. Bei den 8 hypothyreoten Patienten fanden sich eine normale oder überhöhte TSH-Antwort nach TRH-Stimulation und eine verlängerte TSH-Antwort. Eine lokalisationsdiagnostische Bedeutung kommt diesen Befunden nicht zu, da solche Veränderungen der Dynamik auch bei HVL-Tumoren beobachtet wurden. Durch exogen zugeführtes TRH kann auch hier noch vorhandenes TSH-bildendes Gewebe zur TSH-Freisetzung stimuliert werden.

Mit einer kontinuierlichen Zufuhr von 1000 µg TRH mittels einer Infusion war die TSH-Reserve bei Kontrollpersonen und Patienten mit hypophysären Erkrankungen nicht erschöpfend stimulierbar, so daß auch mit dieser Modifikation des Testes keine bessere Differenzierung zwischen hypophysären Hypothyreosen und erhaltener Stimulierbarkeit der TSH-Sekretion und euthyreoten Kontrollpersonen erzielt werden konnte.

8.1. Anhang

Seit auch die Prolactinspiegel mit einer radioimmunologischen Methode nach Abschluß dieser Untersuchungen bei allen Patienten mit hypophysär-hypothalamischen Erkrankungen bestimmt werden können, stellte sich heraus, daß eine überraschend große Zahl der als i n a k t i v eingeordneten Hypophysenvorderlappen-Tumoren bei Frauen und bei Männern Prolactin-produzierende Tumoren sind.

Soweit heute beurteilbar ist, ändert diese Beobachtung nichts an der in dieser Arbeit gemachten Aussage über die Stimulierbarkeit der TSH-Sekretion durch TRH.

9. SCHRIFTTUM

1. ANDERSON, M.S., C.Y. BOWERS, A.J.KASTIN,
D.S. SCHALCH,A.V. SCHALLY, P.J. SNYDER,
R.D. UTINGER, J.F. WILBER and A.J. WISE:
Synthetic thyrotropin releasing hormone.
A potent stimulator of thyrotropin
secretion in man.
New Engl. J. Med. 285, 1279 (1971).
2. BAUGH, C.M., C.L. KRUMDIECK, J.M.HERSHMAN
and J.A. PITTMANN:
Synthesis and biological activity of
thyrotropin releasing hormone.
Endocrinology 87, 1015 (1970).
3. BOLER, J., F.ENZMANN, K. FOLKERS, C.Y.
BOWERS and A.V. SCHALLY:
The identity of chemical and hormonal
properties of the thyrotropin releasing
hormone and pyro-glutamyl-histidyl-prolin-
amide.
Biochem.biophys.Res. Commun. 37, 705 (1969).
4. BOTTERMANN,P., R. ERMILER and I. HENNER:
A semiautomatic method for immunoassay
of insulin and human growth hormone.
Horm. Metab. Res. 3, 55 (1971).
5. BOWERS, C.Y., A.V. SCHALLY, F. ENZMANN,
J. BØLER and K. FOLKERS:
Porcine thyrotropin releasing hormone
in (pyro-) glu-his-pro (NH₂).
Endocrinology 86, 1143 (1970).
6. BOWERS, C.Y., A.V. SCHALLY, A. KASTIN,
A. ARIMURA, D.S. SCHALCH, C. GUAL, E.CASTINEDA
and K. FOLKERS:
Synthetic thyrotropin releasing hormone.
Activity in men and women, specificity of
action, inhibition by triiodothyronine and
activity orally.
J. med. Chem. 14, 477 (1971).
7. BOWERS, C.Y., H.G. FRIESEN, P. HWANG, H.J.
GUYDA and K. FOLKERS:
Prolactin and thyrotropin release in man by
synthetic pyroglutamyl-histidyl-proteinamide.
Biochem. biophys. Res.Comm. 45, 1033 (1971).

8. BÜTTNER, J.:
Kontrolle klinisch-chemischer Analysen
unter besonderer Berücksichtigung von
Methoden der klinischen Endokrinologie.
In: Funktionsdiagnostik in der Endokri-
nologie. SCRIBA, P.C., K.v. WERDER und
I. KRACHT.
Dtsch. Med. Wschr. 97, 919 (1972).
9. BURGUS, R., Th.F. DUNN, D. DESIDERIO,
D.N. WARD, W. VALE and R. GUILLEMIN:
Characterisation of ovine hypothalamic
hypophysiotropic TSH-releasing-factor (TRF).
Nature 226, 321 (1970).
10. COTTON, G.E., C.A. GORMAN and W.E.MAYBERRY:
Suppression of thyrotropin (h-TSH) in
serums of patients with myxedema of vary-
ing Etiology treated with thyroid hormones.
New Engl. J. Med. 285, 529 (1971).
11. DAVIDSON, J.M., L.E. JONES, S. LEVINE :
Feedback regulation of adrenocorticotropin
secretion in "basal" and "stress" conditions.
Acute and chronic effects of intra-hypotha-
lamic corticoid implantations.
Endocrinology 82, 655 (1968).
12. DUCOMMUN, P., E. SAKIZ and R. GUILLEMIN:
Increase of plasma TSH concentration
following injection of purified hypothalamic
TRF.
Endocrinology 77, 792 (1965).
13. ENGELHARDT, F.:
Die anatomische Zwischenhirn-adeno-hypophy-
sären Beziehungen (Referat).
Verh.dtsch.Ges. inn. Med. 71, 27 (1965).
14. ERHARDT, F., J. MARSCHNER, C.R. PICKARDT und
P.C. SCRIBA:
Verbesserung und Qualitätskontrolle der
radioimmunologischen Tyhreotropin-Bestim-
mung.
Z.chem. Klin. Biochem 11, 381 (1973).

15. ERHARDT, F. und P.C. SCRIBA:
Probleme der radioimmunologischen
h-TSH-Bestimmung.
Ärztl. Lab. 20, 191 (1974).
16. FAGLIA, G., P. BECK PECCOZ, B. AMBROSI,
C. FERRARI and V. NERI:
Prolonged and exaggerated elevations in
plasma thyrotropin (h TSH) after thyro-
tropin releasing factor (TRF) in patients
with pituitary tumors.
J. clin. Endocr. 33, 999 (1971).
17. FLEISCHER, N., R. BURGUS, W. VALE, T. DUNN
and R. GUILLEMIN.
Preliminary observations on the effect of
synthetic thyrotropin releasing factor on
plasma thyrotropin levels in man.
J. clin. Endocr. 31, 109 (1970).
18. FLEISCHER, N., M. LORENTE, J. KIRKLAND,
F. CLAYTON and M. CALDERON:
Synthetic thyrotropin releasing factor
as a test of pituitary thyreotropin reserve.
J. clin. Endocr. 34, 617 (1972).
19. FOLEY, T.P., J. OWINGS, J.T. HAYFORD and R.M.
BLIZZARD:
Serum thyrotropin responses to synthetic
thyrotropin releasing hormone in normal
children and hypopituitary patients.
J. clin. Invest. 51, 431 (1972).
20. FOLEY, T.P., L.S. JACOBS, W. HOFFMANN, W.H.
DANGHADAY and R.N. BLIZZARD:
Human prolactin and thyrotropin concentra-
tions in the serum of normal and hypopi-
tuitary children before and after admini-
stration of synthetic thyrotropin-releasing
hormone.
J. clin. Invest. 51, 1243 (1972).
21. FRANCHIMONT, P.:
Radioimmunoassay of gonadotropic hormones.
In: Protein and polypeptide hormones.
Ed. M. MARGOULIES, Intern. Congr. Se. No. 161,
Excerpta medica foundation, Amsterdam 1968,
P. 99

22. GEIGER, W., R. KAISER and P. FRANCHIMONT:
Comparative radioimmunological determination
of human chorionic, gonadotropin, human
placental lactogen, growth hormone and
thyrotrophin in foetal and maternal blood
after delivery.
Acta endocr. (Kbh.) 68, 161 (1971).

23. GOTTSMANN, M.:
Probleme der radioimmunologischen Wachstums-
hormonbestimmung.
Inaugural-Dissertations.
Med. Fakultät der Universität München, 1973.

24. GREENWOOD, F.C., W.M. HUNTER and J.S. GLOVER:
The preparation of ¹³¹I-labelled human growth
hormone of high specific radioactivity.
Biochim. J. 89, 114 (1963).

25. GREENWOOD, F.C., J. LANDON and T.C.B. STAMP:
The plasma sugar, free fatty acid, cortisol
and growth hormone response to insulin.
I. In control subjects.
J. clin. Invest. 45, 429 (1966).

26. GREER, M.A.:
Hypothalamische Steuerung der hypophysären
TSH (Thyreotropon.Sekretion).
Referat
Verh. Dtsch.Ges, inn. Med. 71, 66 (1965).

27. GUILLEMIN, R.:
Biochemie und Physiologie der hypothalami-
schen Hormone.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 71, 61 (1965)

28. GUILLEMIN, R:
Hypothalamic control of secretion of adeno-
physical hormones.
Eds.: R. LEVINE and R. LUFT.
Academic Press, New York 1971, P.2.

29. HABERMANN, J., J. HENNER, K. HORN, I. ZUR HORST
and P.C. SCRIBA:
Automatization of serum thyroxine determina-
tion and of T₃-uptake-test.
Acta endocr. (Kbh.) Suppl. 159, 7 (1972).

30. HAIGLER, E.D., J.A. PITTMANN, J.M. HERSMAN
and Ch. M. BAUGH:
Direct evaluation of pituitary thyrotropin
reserve utilizing synthetic thyrotropin
releasing hormone.
J. clin. Endocr. 33, 573 (1971).
31. HAJJAR, RIDHA, A., M.S. ANDERSON, N.A. SAMAAH:
Thyrotropin releasing hormone as a pituitary
function indicator.
Archives of Int. Med. 132, 836 (1973).
32. HALL, R., B.J. ORMSTON, G.M. BESSER, R.J. CRYER
and M. Mc. KENDRICK:
The thyrotrophin-releasing hormone test in
diseases of the pituitary and hypothalamus.
Lancet 1, 759 (1972).
33. HAMOLSKY, M.E. M. STEIN and A.S. FREEDBERG:
The thyroid hormone plasma protein complex
in man.
II. A new in vitro method for study of
" uptake " of labelled hormonal components
by human erythrocytes.
J. clin. Endocr. 17, 33 (1957).
34. HARRIS, G.W.:
Central control of pituitary secretion.
In: Handbook of physiology sect. 1, Vol. 2,
1007 (1960).
WILLIAMS and WILKINS, Baltimore.
35. HERSHMAN, J.M. and I.A. PITTMAN:
Response to synthetic thyrotropin releasing
hormone in man.
J. clin. Endocr. 31, 457 (1970).
36. HOLLANDER, C.S., T. MITSUMA, L. SHENKMAN,
P. WOOLF and M.C. GERSHENGORN:
Thyrotropin releasing-hormone.
Evidence for thyroid response to intra-
venous injection in man.
Science 175, 209 (1972).
37. HORN, K. and P.C. SCRIBA:
Klinisch-chemische Schilddrüsenfunktions-
diagnostik.
I. Bestimmung des proteingebundenen Jods im
Serum (PB 127 J).
Dtsch. Ges. f. Klin. Chemie Mitteilg. No. 5,3 (1970).

38. HORN, K., J. HABERMANN, J. HENNER, I. ZUR HORST und P.C. SCRIBA:
Automatisierte Schilddrüsenhormonanalytik im Serum: T_3 -in vitro -Test und Gesamt-Thyroxin (CPB). (Automatization of thyroid hormone analysis in serum: T_3 uptake and total T_4 (CPB).
Z. anal. Chem. 259, 222 (1972).
39. HORN, K., J. HENNER and P.C. Scriba:
Semiautomatic method for the separation and determination of total triiodothyronine and thyroxine in serum.
Z. klin. Chem. 10, 99 (1972).
40. JACOBS, L.S., P.J. SNYDER, R.D. UTIGER and W.H. DAUGHADAY:
Prolactin response to thyrotropin-releasing hormone in normal subjects.
J. clin. Endocr. Metab. 36, 1069 (1973).
41. KARLBERG, B., S. ALMQUIST and S. WERNER:
Effects of synthetic pyroglutamyl-histidyl-prolin-amide on serum levels of thyrotropin, cortisol, growth hormone, insulin and PBJ in normal subjects and patients with pituitary and thyroid disorders.
Acta endocr. (Kbh.) 67, 288 (1971).
42. KARLBERG, B. and S. ALMQUIST:
Effects of increasing doses of pyroglutamyl-histidyl-proline amide in serum thyrotropin levels in normal subjects.
Acta endocr. (Kbh.) 70, 196 (1972).
43. KENDALL, J.W., C. ALLEN:
Studies on the glucocorticoid feed back control of ACTH-Secretion,
Endocrinology 82, 397 (1968).
44. LUNDBERG, P.C., J. WALINDER, J. WERNER and L. WIDE:
Effects of thyrothrophin-releasing hormone on plasma levels of TSH, FSH, LH and GH in anorexia nervosa.
Eur. J. clin. Invest. 2, 150 (1972).

45. MARTIN, J.B. and S. REICHLIN:
Plasma thyrotropin (TSH) response to hypothalamic electrical stimulation and to injection of synthetic thyrotropin releasing hormone (TRH).
Endocrinology 90, 1079 (1972).
46. MITSUMA, T., L. SHENKMAN, A. SUPHAVAI and C.S. HOLLANDER:
Hypothalamic hypothyroidism: diminished thyroidal response to thyrotropin releasing hormone.
Am.J. of Med.Sc. 265 (4), 315 (1973).
47. MOLTA, M., G. MANGILI, L. MARTINI:
A short feedback loop in the control of ACTH-Secretion.
Endocrinology 77, 392 (1965).
48. ZUR MÜHLEN VON, A., D. EMRICH, R.D. HESCH und I. KÜBBERLING:
Untersuchungen über die Beeinflussung der Thyreotropin-Inkretion beim Menschen.
Acta endocr. (Kbh.) 68, 669 (1971).
49. NAIR, R.H.G., J.F. BARRETT, C.Y. BOWERS and A.V. SCHALLY:
Structure of porcine thyrotropin releasing hormone,
Biochemistry 9, 1103 (1970).
50. NOWAKOWSKY, N:
Infundibulum und tuber cinereum der Katze.
Dtsch. Z. Nervenheilk. 165, 261 (1951).
51. ODELL, W.D., J.F. WILBER and W.E. PAUL:
Radioimmunoassay of thyrotropin in human serum.
J. clin. Endocr. 25, 1179 (1965).
52. ODELL, W.D., J.F. WILBER and R.D. UTIGER:
Studies of thyrotropin physiology by means of radioimmunoassay.
Recent. Progr. Hormone Res. 23, 47 (1967).

53. ORMSTON, B.J., R.J. CRYER, R. GARRY, G.M.
BESSER and R. HALL:
Thyrotropin releasing hormone as a thyroid
function test.
Lancet II, 1 (1971).
54. OTSUKI, M., H. MORI, S. BABA and N. HIROSHIGE:
Effect of synthetic thyrotrophin releasing
factor on pituitary TSH-secretion in normal
subjects and patients with hypothalamic
pituitary disorders.
Acta Endocr. (Kbh.) 73, 233 (1973).
55. PEREZ, C., N.S. SCRIMSHAW and J.A. MUNOZ:
Technique des enquêtes sur le goitre endé-
mique. In " Le Goitre endémique ".
Ed. F.W. CLEMENTS et. al. WHO Genf 1962.
56. PICKARDT, C.R., W. GEIGER, K. HORN, O.A. MÜLLER,
A. SOUVATZOGLOU und P.C. SCRIBA:
TRF der Diagnostik von hypothalamisch-hypo-
physären Tumoren,
In: Thyreotropin-Releasing-Hormon. Hsg. F.A.
HORSTER F.K. Schattauer, Stuttgart-New York
S. 67 , 1971.
57. C.R. PICKARDT:
Stimulation der TSH-Sekretion durch TRH
(Thyrotropin Releasing-Hormone):
Diagnostische Bedeutung und pathophysiologi-
sche Folgerungen.
Habilitationsschrift.
Med. Fakultät der Universität München 1972.
58. PICKARDT, C.R., W. GEIGER, R. FAHLBUSCH und
P.C. SCRIBA:
Stimulation der TSH-Sekretion durch TRF-Be-
lastung bei hypothalamischen und hypophy-
sären Krankheitsbildern.
Klin. Wschr. 50, 42 (1972).
59. PICKARDT, C.R. und R. FAHLBUSCH:
Chronische Hyperosmolalität, Adipsie und
" sekundäre " Hypophysenvorderlappen-
Insuffizienz bei Hypothalamus-Schädigung.
Internist 13, 45 (1972).

60. PICKARDT, C.R., F.ERHARDT, R. FAHLBUSCH
and P.C. SCRIBA:
Portal vessels occlusion: A cause for
pituitary insufficiency in patients with
pituitary tumors? Eur. J. clin- Invest.
3, 262 (1973).
61. RUF,K., A.STEINER:
Steroid-sensitive single neurons in rat
hypothalamus and midbrain:
Identification by microelektrophoresis.
Science 156 677 (1967).
62. SCHALLY,A.V.,C.Y. BOWERS and T.W. REDDING:
Presence of thyrotropic hormon-releasing
factor (TRF) in porcine hypothalamus.
Proc. Soc. exp.Biol. 121, 718 (1966).
63. SCHALLY,A.V.,T.W. REDDING, C.Y.BOWERS and
J.F. BARRETT:
I. Isolation and properties of porcine
thyrotropin-releasing hormone.
J. Biol.Chem. 244, 4077 (1969).
64. SCRIBA,P.C.:
Die diagnostische Wertigkeit der Trijodthyro-
nin-Tests.
Dtsch. Med. Wschr. 94, 1455 (1969).
65. SCRIBA P.C.:
Schilddrüsenkrankheiten.
In: Endokrinologie für die Praxis,Teil I A.
SCHWARZ,K.und P.C. SCRIBA.
Lehmann München 1969.
66. SCRIBA, P.C., A.C. GERB, F. KLUGE und O.A.MÜLLER:
Eine verbesserte fluorimetrische Serumcorti-
solbestimmung.
Z.Anal. Chem. 252, 284 (1970).
67. SCRIBA, P.C. und K. SCHWARZ:
Hypothalamus und Hypophyse. In: SIEGENTHALER,
W. - Klinische Pathophysiologie.
Thieme Stuttgart 1970.

68. SHENKMAN, L., T. MITSUMA and Ch. S. HOLLANDER:
Modulation of pituitary responsiveness to
thyrotropin-releasing-hormone by triodo-
thyromine.
J. clin. Invest. 52, 205 (1973).
69. SNYDER, P.J. and R.O. UTIGER:
Response to thyrotropin releasing hormone
(TRH) in normal man.
J. clin. Endocr. 34, 380 (1972).
70. SNYDER, P.J. and R.D. UTIGER:
Thyrotropin response to thyrotropin releas-
ing hormone in normal females over forty.
J. clin. Endocr. Metab. 34, 1096 (1972).
71. SOUVATZOGLOU, A., P. BOTTERMANN, E. DIRR, C.R.
PICKARDT und K. SCHWARZ:
" Quantitative " immunochemische LH-Bestim-
mung im Urin bei Normalpersonen und Patien-
ten mit Hypophysentumoren.
Klin. Wschr. 49, 215 (1971).
72. SOUVATZOGLOU, A.:
Zur klinischen Bedeutung der radioimmuno-
logischen LH-Bestimmung und der Stimulation
der LH-Sekretion.
Habilitationsschrift.
Med. Fakultät der Universität München 1972.
73. TASHJIAN, A. St., N.J. BAROWSKY and D.K. JENSEN:
Thyrotropin releasing hormone.
Direct evidence for stimulation of prolactin
production by pituitary cells in culture.
Biochem. Biophys. Res. Comm. 43, 516 (1971).
74. WERDER, v. K., P. BOTTERMANN, P. HARTMANN und
K. SCHWARZ:
Bedeutung der oralen Glucosebelastung bei
der Diagnose der Akromegalie.
Med. Klinik 67, 1398 (1973).

75. WERDER, v.K., O.A. MÜLLER, P.C. SCRIBA,
R. FAHLBUSCH, M. GOTTMANN, U. HOCH-
MEISTER, R. GOEBEL, U.L'HERMITE and C.
ROBYN:

Function and ultrastructure of the
pituitary in Forbes-Albright-Syndrome.
In: Human Prolactin.
Proc. Int.Symp. on Human Prolactin, 1973.
Int.Congr.Sc. 308, Excerpt. med.
(Amsterdam) P. 226.

76. XUEREBA, G.P., M.M.L. PRICHARD and P.M.
DANIEL:

The arterial supply and venous drainage
of the human hypophysis cerebri.
Quart. J. exp. Physiol. 39, 199) 1954).

L e b e n s l a u f

Am 25. August 1948 wurde ich als älteste Tochter meiner Eltern, Theo Lyssack, Industriekaufmann und seiner Ehefrau Johanna Lyssack in Stuttgart geboren.

Von 1955-1959 besuchte ich die Volksschule in Esslingen a/N.

Nach Abschluß des altsprachlichen Zweigs des humanistischen Georgii-Gymnasiums in Esslingen a/N mit dem Abitur im Juni 1967 begann ich in München das Studium der Altphilologie und Archäologie.

1968 wechselte ich zum Studium der Medizin über.

1969 legte ich in München den naturwissenschaftlichen Teil der ärztlichen Vorprüfung und 1971 die ärztliche Vorprüfung ab.

Danach begann ich bei Prof. Dr. med. P.C. Scriba, Endokrinologische Abteilung der II. Med. Klinik, Ziemssenstr. mit den Untersuchungen zu dieser Dissertation.

Am 20. Dezember 1974 schloß ich das Studium mit Ablegung des Staatsexamens ab.

Seit Januar 1975 war ich als Medizinalassistentin in der I. Med. Klinik des Klinikums Großhadern sechs Monate tätig und bis Dezember 1975 bin ich an der Chirurgischen Klinik der Universität, Nußbaumstr. als Medizinalassistentin tätig.

Seit 1970 bin ich mit Dr. med. Alfons Grüner, wiss. Assistent an der Chir.Univ.-Klinik, verheiratet.

Lebenslauf

Am 22. August 1892 wurde ich als Hans-Joachim
Hoyer geboren in Berlin, Westpreußen.
und meine Eltern, Hermann Hoyer, Kaufmann
und seine Frau, Marie Hoyer, geb. Schmidt.
Von 1892-1895 besuchte ich die Volksschule in
Berlin.

Nach Abschied des Elternhauses wurde ich
in das Kaiser-Wilhelm-Gymnasium in Berlin
mit dem Ziel, die Vorbereitung auf die
das Studium der Naturwissenschaften und
Medizin zu machen.

1898 wechselte ich zum Studium der Medizin nach
1899 legte ich in München den Naturwissenschaft-
lichen Teil des ärztlichen Vorexamen ab (1901)
das ärztliche Vorexamen ab.

Nachdem begann ich bei Prof. Dr. med. F. C. Ewald,
Endokrinologischer Abteilung des II. Med. Klinik,
Elektrolyt. mit den Untersuchungen an Harn-
Dissertation.

Im Sommer 1901 wurde ich zum Studium als
Lehrer der Elektrolyt. ernannt.

Im Januar 1902 war ich als Medizinalassistent
in der I. Med. Klinik des Kaiser-Wilhelm-Gymnasiums
nach München. Seit dem Sommer 1902 bin ich
an der Chirurgischen Klinik des Kaiser-Wilhelm-Gymnasiums,
München, als Medizinalassistent tätig.

Seit 1903 bin ich mit Dr. med. Alfred Grosse,
Wien, verbunden an der Chirurg. Univ.-Klinik, Wien, tätig.

